

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

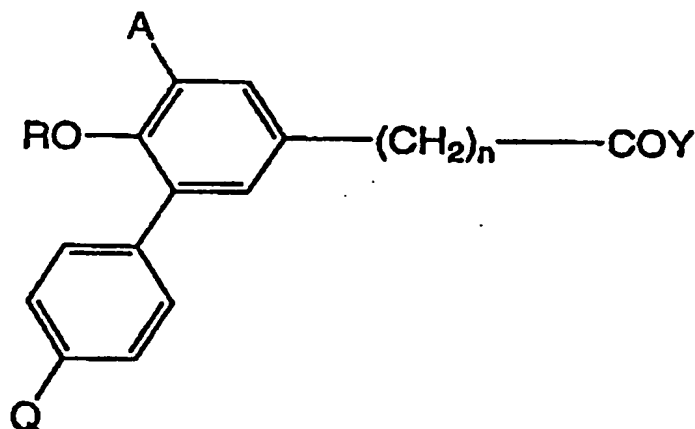


M

<p>(51) 国際特許分類6 C07C 59/64, 59/72, 205/56, 233/54, 235/16, 235/34, 271/16, 271/60, 307/10, 311/21, A61K 31/165, 31/19</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/19291</p> <p>(43) 国際公開日 1999年4月22日(22.04.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/04456</p> <p>(22) 国際出願日 1998年10月2日(02.10.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/280814 1997年10月14日(14.10.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 旭化成工業株式会社 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒530-0004 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 正田 基(SHODA, Motoshi)[JP/JP] 〒416-0948 静岡県富士市森島516-1 Shizuoka, (JP) 伊東裕通(ITO, Hiromichi)[JP/JP] 〒411-0017 静岡県三島市三恵台38-2 Shizuoka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 小林和憲(KOBAYASHI, Kazunori) 〒170-0004 東京都豊島区北大塚2丁目25番1号 太陽生命大塚ビル3階 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>

(54) Title: BIPHENYL-5-ALKANOIC ACID DERIVATIVES AND USE THEREOF

(54) 発明の名称 ビフェニル-5-アルカン酸誘導体およびその用途

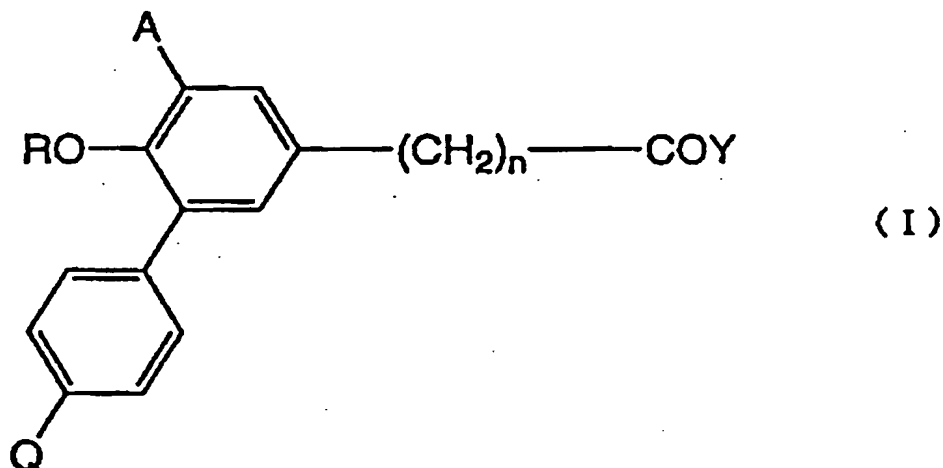


(I)

(57) Abstract

Compounds represented by general formula (I) or salts thereof, wherein n is an integer of 2 or 3; R represents a straight-chain or branched saturated alkyl group having 4 or 5 carbon atoms, a cyclopentyl group, a cyclohexyl group or the like; Y represents a hydroxyl or amino group; A represents a hydrogen atom, a hydroxyl, methoxy, nitro group or the like; Q represents a hydrogen atom or a hydroxyl or methoxy group. They can be formulated to give pharmaceutical compositions that are effective as prophylactic or therapeutic agents for allergic diseases associated with IgE production inhibitors or IgE antibodies.

下記的一般式 (I)



(式中、n は 2 または 3 のいずれかの整数を示す。R は炭素数 4 または 5 個の直鎖状または分枝状の飽和アルキル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等を示す。Y は水酸基またはアミノ基を示す。A は水素原子、水酸基、メトキシ基、ニトロ基等を示す。Q は水素原子、水酸基またはメトキシ基を示す。) で表される化合物またはその塩であり、I g E 産生抑制剤または I g E 抗体に関連するアレルギー性疾患の予防・治療剤として有効な医薬品となりうる化合物を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦
AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB ベルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴ
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェコ
DE ドイツ
DK デンマーク
EE エストニア

ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GW ギニア・ビサウ
GR ギリシャ
HR クロアチア
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IN インド
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国
KZ カザフスタン
LC セントルシア

LI リヒテンシュタイン
LK スリ・ランカ
LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア
共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン

SG シンガポール
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア
SL シェラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャード
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴェトナム
YU ユーゴスラビア
ZA 南アフリカ共和国
ZW ジンバブエ

明 細 書

ビフェニル－５－アルカン酸誘導体およびその用途

産業上の利用分野

本発明は、新規なビフェニル－５－アルカン酸誘導体またはその塩およびそれを有効成分とする医薬組成物、特に I g E 抗体産生抑制剤および I g E 抗体産生抑制作用を特徴とするアレルギー性疾患治療および予防薬に関する。

従来技術

気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、過敏症等のアレルギー性疾患は I 型アレルギー反応に分類される。この I 型アレルギー反応は発症の過程で一般的に次の 3 段階からなるとされる。即ち、(1) 抗原が体内に侵入し、マクロファージ等の抗原提示細胞、T 細胞、B 細胞などの相互作用により、イムノグロブリン E (I g E) 抗体が産生され、この I g E 抗体がマスト細胞や好塩基球の細胞膜上の受容体と結合し、感作が成立する第 1 段階、(2) 再び侵入した抗原が受容体に結合している I g E 抗体と結合し、抗原抗体反応によりマスト細胞あるいは好塩基球の脱顆粒が起こり、ヒスタミン、S R S - A などの種々のケミカルメディエーター（化学伝達物質）が細胞外に放出される第 2 段階、(3) 放出されたケミカルメディエーターが平滑筋の収縮、毛細血管の透過性亢進、および粘液の分泌促進などを引き起こし、種々のアレルギー反応を惹起する第 3 段階である。

このように I 型アレルギー反応は、I g E 抗体の産生により引き起こされることが知られており、事実、先に述べたアレルギー性疾患の患者の血清中または組織中の I g E 抗体の濃度は、ほとんどの場合、健常人に比較しても高値を示すことが知られている。よって I g E 抗体の産生を選択的に抑制する化合物はアレルギー性疾患の原因療法的な治療剤の一つとして有効であると考えられ、このような化合物の開発とその医薬品化が望まれている。

一方、本発明に構造が類似の化合物としては、例えば、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティ (J. Am. Chem. Soc.)、1953年、75巻、2334頁に3-(2-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸が利胆剤として報告されているが、本発明化合物とはフェニル性水酸基のエーテル部分が異なり、またIgE抗体産生に関する作用については何の言及もなされていない。同文献には、3-(3-フェニル-4-メトキシベンゾイル)プロピオン酸も報告されているが、本発明化合物とはエーテル部分が異なり、またビフェニル部分とカルボキシル基の間のメチレン部分にオキシ基を持つ点で異なる。

ケミカル アンド ファーマシューティカル ブルティン (Chem. Pharm. Bull.)、1987年、35巻、5号、1755頁には、3-(4'-アリルオキシ-2-ベンジルオキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸メチルが記載されているが、本発明化合物とはエーテル部分が異なり、またこのものは天然物であるマグアルデヒドBの中間体として合成したものであり、その薬理作用については何の言及もなされていない。また同文献の1762頁には、3-(2, 4'-ジヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸メチル、3-(2-ヒドロキシ-4'-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸メチルおよび3-(4'-アリルオキシ-2-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸メチルが報告されているが、本発明化合物とはエーテル部分が異なり、その薬理作用については何の言及もなされていない。

独国出願公開第4019307号明細書および特開平4-230252号公報には、2-メトキシイミノ-3-(4'-クロロ-2-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸メチルが有害生物防除剤として記載されているが、このものは本発明とはエーテル部分およびビフェニル部分とカルボキシル基の間のメチレン部分にメトキシイミノ基を持つ点で異なり、またIgE抗体産生に関する作用については何の言及もなされていない。

独国出願公開第2513157号明細書および特開昭50-135050号公

報には、4-オキソ-4-(2-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)-2-メチレン酪酸が抗炎症剤として記載されているが、このものは本発明とはエーテル部分およびビフェニル部分とカルボキシル基の間のメチレン部分にオキソ基およびメチレン基を持つ点で異なり、またIgE抗体産生に関する作用については何の言及もなされていない。

特開昭58-55469号公報には、3-(3-t-ブトキシ-2-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸が樹脂の安定化剤として記載されているが、このものは本発明とはエーテル部分およびビフェニル部分の置換基が異なり、またその薬理作用については何の言及もなされていない。

ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.)、1968年、11巻、1139頁には4-(4-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)-3-ヒドロキシ酪酸が抗炎症剤として報告されているが、このものは本発明とはエーテル部分の置換位置およびビフェニル部分とカルボキシル基の間のメチレン部分にヒドロキシ基を持つ点で異なり、またIgE抗体産生に関する作用については何の言及もなされていない。

特開平4-95025号公報および特開平4-95049号公報には、ビフェニル-5, 5'-ビス-アルカン酸誘導体がアルドースリダクターゼ阻害剤として記載されているが、このものは本発明とはビフェニル部分の両方のベンゼン環にアルカン酸を持つ点で異なり、またIgE抗体産生に関する作用については何の言及もなされていない。

また、米国特許第5391817号明細書および特開平7-223997号公報には、ビアリアルホスホリパーゼA₂阻害剤としてビフェニル誘導体について記載されているが、このものは本発明とはエーテル部分が異なり、その特許請求の範囲に本発明化合物は含まれていない。またこの特許には、IgE抗体産生に関する作用については何の言及もなされていない。

発明が解決しようとする課題

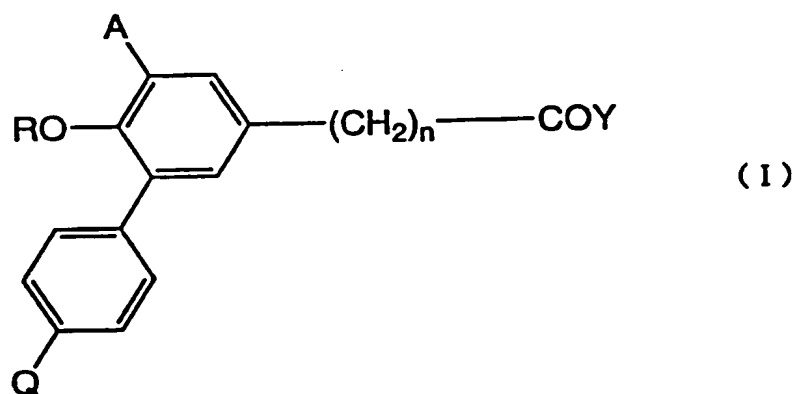
本発明は、IgE抗体の産生を選択的に抑制することによりI型アレルギー反

応を抑え、これに起因している各種アレルギー性疾患を治療および予防する化合物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

前記課題を解決するために、本発明者らは鋭意研究した結果、新規化合物である後記一般式で示されるビフェニル-5-アルカン酸誘導体が選択的かつ優れた IgE 抗体産生抑制作用を有することを見出し、本発明を完成したものである。

すなわち、本発明は、一般式 (I)



(式中、 n は2または3のいずれかの整数を示す。 R は炭素数4または5個の直鎖状または分枝状の飽和アルキル基(a)、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基あるいは $-(CH_2)_m W$ を示す。ただし飽和アルキル基(a)は水酸基、オキシ基またはハロゲンで置換されてもよい。また、 m は1~3のいずれかの整数を示し、 W はカルボキシル基または $-CONR^1 R^2$ を示し、 R^1 および R^2 はともに、あるいはそれぞれ水素原子または炭素数1~4個の低級アルキル基を示す。 Y は水酸基またはアミノ基を示す。 A は水素原子、水酸基、メトキシ基、ニトロ基または $-NHZ$ を示し、 Z は $-COR^3$ または $-SO_2 R^4$ を示し、 R^3 は水素原子であるか、炭素数1~4個の飽和アルキル基(b)または $-NR^5_2$ を示し、飽和アルキル基(b)は水酸基またはハロゲンで置換されてもよく、 R^4 は炭素数1~4個の飽和アルキル基(c)または $-NR^6_2$ を示し、飽和アルキル基(c)はハロゲンで置換されてもよく、 R^5 および R^6 はそれぞれ水素原子または炭素数1~4個の

低級アルキル基を示す。Qは水素原子、水酸基またはメトキシ基を示す。)で表される化合物〔以下、単に「目的化合物(1)」と称することがある〕またはその塩を提供することを目的とするものである。

また、本発明は、前記一般式(1)で表される化合物またはその薬理学上許容される塩を有効成分とすることを特徴とする医薬を提供することを目的とするものである。

前記一般式(1)におけるnは2または3のいずれかの整数と定義される。nが1あるいは4において効果がなく、2または3において極めて特長的なことより2のエチレンまたは3のトリメチレンが好ましい。

基Rは、炭素数4または5個の直鎖状または分枝状の飽和アルキル基(a)、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基あるいは $-(CH_2)_mW$ を示し、飽和アルキル基(a)は水酸基、オキシ基またはハロゲンで置換されてもよく、mは1~3のいずれかの整数を示し、Wはカルボキシル基または $-CONR^1R^2$ を示し、 R^1 および R^2 はともに、あるいはそれぞれ水素原子または炭素数1~4個の低級アルキル基を示すものとして定義される。

基Rのうち炭素数4または5個の直鎖状または分枝状の飽和アルキル基としては、例えば、n-ブチル基、イソブチル基、1-メチルプロピル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、1-メチルブチル基等が挙げられるが、n-ブチル基、イソブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基が好ましく、n-ブチル基は特に好ましい。

基Rのうち水酸基で置換された炭素数4または5個の直鎖状または分枝状の飽和アルキル基としては、飽和アルキル基のエーテル結合を形成している炭素以外のいずれかの炭素に1個の水酸基で置換された炭素数4または5個の直鎖状または分枝状の飽和アルキル基を示し、具体的には2-ヒドロキシブチル基、3-ヒドロキシブチル基、4-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシペンチル基、3-ヒドロキシペンチル基、4-ヒドロキシペンチル基、5-ヒドロキシペンチル基等が挙げられるが、2-ヒドロキシブチル基、3-ヒドロキシブチル基が好まし

い。

基Rのうちオキシ基で置換した炭素数4または5個の直鎖状または分枝状の飽和アルキル基としては、飽和アルキル基のエーテル結合を形成している炭素以外の2級炭素に1個のオキシ基で置換された炭素数4または5個の直鎖状または分枝状の飽和アルキル基を示し、具体的には2-オキソブチル基、2-オキソペンチル基等が挙げられるが、2-オキソブチル基が好ましい一例である。

基Rのうちハロゲンで置換した炭素数4または5個の直鎖状または分枝状の飽和アルキル基の、「ハロゲン」とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示し、飽和アルキル基のエーテル結合を形成している炭素以外のいずれかの炭素に1～3個のハロゲンで置換された炭素数4または5個の直鎖状または分枝状の飽和アルキル基を示し、具体的には2-クロロブチル基、3-クロロブチル基、4-クロロブチル基、2-クロロペンチル基、3-クロロペンチル基、4-クロロペンチル基、5-クロロペンチル基、4-ブロモブチル基、4, 4, 4-トリフルオロブチル基等が挙げられるが、3-クロロブチル基、4, 4, 4-トリフルオロブチル基が好ましい。

また基Rは、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基が好ましく、シクロヘキシルメチル基は特に好ましい。

基Rが $-(CH_2)_mW$ を示すときmは1～3のいずれの整数も好ましく、特に1のメチレンは好ましい。Wはカルボキシ基が特に好ましい。またWが $-CONR^1R^2$ を示すとき R^1 および R^2 としては、例えば水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基などが挙げられ、 R^1 および R^2 はともに同じ基が、あるいは異なる基が選ばれてもよい。これらのうち水素原子、メチル基、エチル基が好ましい例であり、水素原子は特に好ましい。よってWが $-CONR^1R^2$ のとき好ましい例としては、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル基などが挙げられ、カルバモイル基は特に好ましい。

従って基 $-(CH_2)_mW$ としては、例えばカルボキシメチル基、2-カルボ

キシエチル基、3-カルボキシプロピル基、カルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル基、3-カルバモイルプロピル基、(N-メチルカルバモイル)メチル基、(N-エチルカルバモイル)メチル基、(N, N-ジメチルカルバモイル)メチル基、(N, N-ジエチルカルバモイル)メチル基、2-(N, N-ジメチルカルバモイル)エチル基、3-(N, N-ジメチルカルバモイル)プロピル基等が挙げられるが、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、3-カルボキシプロピル基、カルバモイルメチル基、(N, N-ジメチルカルバモイル)メチル基が好ましく、カルボキシメチル基、カルバモイルメチル基は特に好ましい例である。

また基Rが不斉炭素を含む場合、不斉炭素が1個の場合2種の光学異性体が、また不斉炭素が2個の場合4種の光学異性体が存在する。それらのいずれの異性体も好ましい例である。また混合物においてもその製造の容易さの点からも好ましい。

基Yは水酸基またはアミノ基として定義され、いずれの置換基も大変好ましい。

基Aは水素原子、水酸基、メトキシ基、ニトロ基または $-NHZ$ を示し、Zは $-COR^3$ または $-SO_2R^4$ を示し、 R^3 は水素原子であるか、炭素数1~4個の飽和アルキル基(b)または $-NR^5_2$ を示し、飽和アルキル基(b)は水酸基またはハロゲンで置換されてもよく、 R^5 は水素原子または炭素数1~4個の低級アルキル基を示し、 R^4 は炭素数1~4個の飽和アルキル基(c)または $-NR^6_2$ を示し、飽和アルキル基(c)はハロゲンで置換されてもよく、 R^6 は水素原子または炭素数1~4個の低級アルキル基を示すものとして定義される。基Aはいずれの置換基も好ましいが水素原子は特に好ましい。

基Aが $-NHZ$ を示し、この基Zが $-COR^3$ を示すとき、基 R^3 としてはたとえば水素原子が特に好ましい例としてあげられる。また、基 R^3 が炭素数1~4個の飽和アルキル基(b)を示すとき、この飽和アルキル基(b)は分鎖を有してもよく、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基等があげられるが、メチル基、エチル基が好ましく、メチル基は特に好ましい。飽和アルキル基(b)は、飽和アルキル基上

のいずれかの炭素が1個の水酸基で置換されてもよく、例えばヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基などが挙げられるが、ヒドロキシメチル基が好ましい例である。また飽和アルキル基(b)は、飽和アルキル基上のいずれかの炭素が1~3個のハロゲン原子で置換されてもよく、例えばクロロメチル基、トリフルオロメチル基などが挙げられるが、クロロメチル基は好ましい例である。基 R^3 が $-NR^5_2$ を示すとき、基 R^5 は水素原子またはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基等があげられるが、水素原子、メチル基が好ましく、水素原子は特に好ましい。

従って $-NR^5_2$ としては例えばアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基などがあげられアミノ基、ジメチルアミノ基が好ましく、アミノ基は特に好ましい。よって基 $-COR^3$ としては、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ヒドロキシアセチル基、クロロアセチル基、カルバモイル基、*N*, *N*-ジメチルカルバモイル基などが好ましい例としてあげられ、ホルミル基、アセチル基、カルバモイル基などは特に好ましい例である。

基Aが $-NHZ$ を示し、この基Zが $-SO_2R^4$ であり基 R^4 が炭素数1~4個の飽和アルキル基(c)を示すとき、この飽和アルキル基(c)は分鎖を有してもよく、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基等があげられるが、このうちメチル基は特に好ましい例である。また飽和アルキル基(c)は、飽和アルキル基上のいずれかの炭素が1~3個のハロゲン原子で置換されてもよく、例えばクロロメチル基、トリフルオロメチル基などが挙げられる。また基 R^4 が $-NR^6_2$ を示すとき、基 R^6 の例としては水素原子またはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基等があげられるが、メチル基が好ましい。

従って $-NR^6_2$ としては、例えばアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基などが挙げられ、ジメチルアミノ基が好ましい。よって基 $-SO_2R^4$ としては、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、クロロメチルスルホニル基、トリフルオロメチルスルホニル基、スルファモイル基、*N*, *N*-ジメチル

ルスルファモイル基などがあげられ、メチルスルホニル基、N, N-ジメチルスルファモイル基などが好ましい例であり、メチルスルホニル基は特に好ましい。

基Aが-NHZを示すときの好ましい例としては、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ヒドロキシアセチルアミノ基、クロロアセチルアミノ基、カルバモイルアミノ基、N, N-ジメチルカルバモイルアミノ基、メチルスルホニルアミノ基、N, N-ジメチルスルファモイルアミノ基などがあげられ、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、カルバモイルアミノ基、メチルスルホニルアミノ基などは特に好ましい例である。

基Qは水素原子、水酸基またはメトキシ基として定義され、いずれの置換基も非常に好ましい。

本発明をして好ましい範囲は、一般式(1)において、式中、nは2または3のいずれかの整数を示し、Rはn-ブチル基、イソブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、2-ヒドロキシブチル基、3-ヒドロキシブチル基、2-オキシブチル基、3-クロロブチル基、4, 4, 4-トリフルオロブチル基、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、3-カルボキシプロピル基、カルバモイルメチル基または(N, N-ジメチルカルバモイル)メチル基を示し、Yは水酸基またはアミノ基を示し、Aは水素原子、水酸基、メトキシ基、ニトロ基、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ヒドロキシアセチルアミノ基、クロロアセチルアミノ基、カルバモイルアミノ基、N, N-ジメチルカルバモイルアミノ基、メチルスルホニルアミノ基、またはN, N-ジメチルスルファモイルアミノ基を示し、Qは水素原子、水酸基またはメトキシ基を示す化合物またはその塩である。

本発明をして特に好ましい範囲は、一般式(1)において、式中、nは2または3のいずれかの整数を示し、Rはn-ブチル基、シクロヘキシルメチル基、カルボキシメチル基またはカルバモイルメチル基を示し、Yは水酸基またはアミノ基を示し、Aは水素原子、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、カルバモイルアミノ基またはメチルスルホニルアミノ基を示し、Qは水素原子、水酸基または

メトキシ基を示す化合物またはその塩である。

また、本発明をして非常に好ましい範囲は、一般式(1)において、式中、nは2を示し、Rはシクロヘキシルメチル基を示し、Yは水酸基またはアミノ基を示し、Aは水素原子、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、カルバモイルアミノ基またはメチルスルホニルアミノ基を示し、Qは水素原子、水酸基またはメトキシ基を示す化合物またはその塩である。

本発明の目的化合物(1)の具体例として、以下の化合物を挙げることができる。

3-(2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸；

3-(2-イソブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸；

3-(2-ペンチルオキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸；

3-(2-シクロペンチルオキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸；

3-(2-シクロヘキシルオキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸；

3-(2-シクロペンチルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸；

3-(2-シクロヘキシルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸；

3-{2-(2-ヒドロキシブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル}プロピオン酸；

3-{2-(2-オキソブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル}プロピオン酸；

3-(2-カルボキシメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸；

3-(2-カルバモイルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸；

3-(2-ブトキシ-3-ニトロ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピ

オン酸；

3 - (3 - アセチルアミノ - 2 - ブトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル)
) プロピオン酸；

3 - (2 - ブトキシ - 3 - メチルスルホニルアミノ - 1, 1' - ビフェニル -
5 - イル) プロピオン酸；

3 - (3 - アセチルアミノ - 2 - シクロヘキシルメトキシ - 1, 1' - ビフェ
ニル - 5 - イル) プロピオン酸；

3 - (2 - シクロヘキシルメトキシ - 3 - メチルスルホニルアミノ - 1, 1'
- ビフェニル - 5 - イル) プロピオン酸；

3 - (2 - シクロヘキシルメトキシ - 3 - ヒドロキシアセチルアミノ - 1, 1'
- ビフェニル - 5 - イル) プロピオン酸；

3 - [2 - シクロヘキシルメトキシ - 3 - (N, N - ジメチルカルバモイルア
ミノ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル] プロピオン酸；

3 - [2 - シクロヘキシルメトキシ - 3 - (N, N - ジメチルスルファモイル
アミノ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル] プロピオン酸；

3 - (3 - カルバモイルアミノ - 2 - シクロヘキシルメトキシ - 1, 1' - ビ
フェニル - 5 - イル) プロピオン酸；

3 - (2 - シクロヘキシルメトキシ - 3 - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル -
5 - イル) プロピオン酸；

3 - (2 - シクロヘキシルメトキシ - 3 - ヒドロキシ - 1, 1' - ビフェニル
- 5 - イル) プロピオン酸；

3 - (2 - シクロヘキシルメトキシ - 4' - ヒドロキシ - 1, 1' - ビフェニ
ル - 5 - イル) プロピオン酸；

3 - (2 - シクロヘキシルメトキシ - 4' - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル
- 5 - イル) プロピオン酸；

3 - (2 - シクロヘキシルメトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) プロ
ピオン酸アミド；

4 - (2 - ブトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸；

4 - (2 - イソブトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 ;

4 - [2 - (1 - メチルプロボキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル] 酪酸 ;

4 - (2 - ペンチルオキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 ;

4 - [2 - (1 - メチルブトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル] 酪酸 ;

4 - [2 - (2 - メチルブトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル] 酪酸 ;

4 - (2 - イソペンチルオキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 ;

4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 ;

4 - (2 - シクロヘキシルオキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 ;

4 - (2 - シクロペンチルメトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 ;

4 - (2 - シクロヘキシルメトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 ;

4 - [2 - (4 - ヒドロキシブトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル]

酪酸 ;

4 - [2 - (3 - ヒドロキシブトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル]

酪酸 ;

4 - [2 - (2 - ヒドロキシブトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル]

酪酸 ;

4 - (2 - カルボキシメトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 ;

4 - [2 - (2 - カルボキシエトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル]

酪酸 ;

4 - [2 - (3 - カルボキシプロボキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル]

] 酪酸 ;

4 - (2 - カルバモイルメトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 ;

4 - [2 - (N, N - ジメチルカルバモイルメトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル] 酪酸 ;

4 - [2 - (N, N - ジエチルカルバモイルメトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル] 酪酸 ;

4 - (2 - ブトキシ - 3 - ニトロ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 ;

4 - (2-ブトキシ-3-ホルミルアミノ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)
) 酪酸 ;

4 - (3-アセチルアミノ-2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)
) 酪酸 ;

4 - (2-ブトキシ-3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル-
 5-イル) 酪酸 ;

4 - (2-ブトキシ-3-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸 ;

4 - (2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸アミド ;

4 - (2-カルバモイルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸ア
 ミド ;

4 - { 2 - (3 - カルバモイルプロポキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イ
 ル } 酪酸アミド ;

4 - { 2 - (4 - クロロブトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル } 酪酸 ;

4 - { 2 - (3 - クロロブトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル } 酪酸 ;

4 - { 2 - (4 - ブロモブトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル } 酪酸 ;

4 - { 2 - (4, 4, 4 - トリフルオロブトキシ) - 1, 1' - ビフェニル -
 5 - イル } 酪酸。

これらのうち光学異性体が存在するものとしては、

3 - { 2 - (2 - ヒドロキシブトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル }
 プロピオン酸 ;

4 - { 2 - (1 - メチルプロポキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル } 酪
 酸 ;

4 - { 2 - (1 - メチルブトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル } 酪酸 ;

4 - { 2 - (2 - メチルブトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル } 酪酸 ;

4 - { 2 - (3 - ヒドロキシブトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル }
 酪酸 ;

酪酸 ;

4 - { 2 - (2 - ヒドロキシブトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル }
 酪酸 ; および

4-〔2-(3-クロロブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル〕酪酸があるが、これらの光学異性体およびその混合物も目的物(I)の好ましい具体例として挙げることができる。

また本発明の目的化合物(I)のうち特に好ましい具体例として、以下の化合物を挙げることができる。

3-(2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸；

3-(2-シクロヘキシルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸；

3-(2-カルボキシメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸；

3-(2-カルバモイルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸；

3-(3-アセチルアミノ-2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸；

3-(2-ブトキシ-3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸；

3-(3-アセチルアミノ-2-シクロヘキシルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸；

3-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸；

3-(3-カルバモイルアミノ-2-シクロヘキシルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸；

3-(2-シクロヘキシルメトキシ-4'-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸；

3-(2-シクロヘキシルメトキシ-4'-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸；

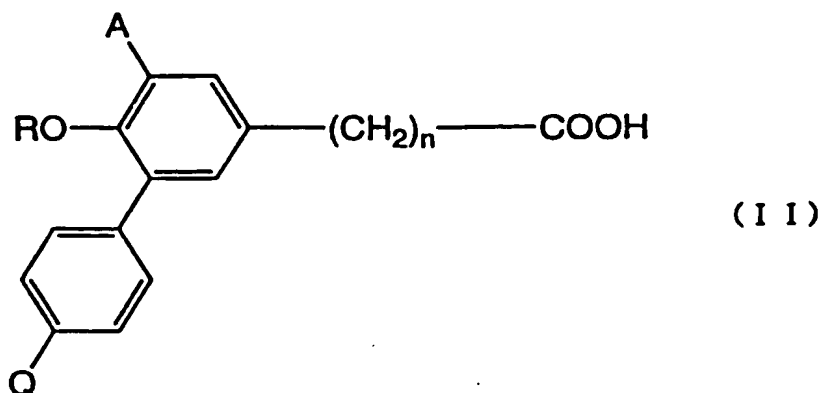
3-(2-シクロヘキシルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸アミド；

- 4-(2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸 ;
4-(2-シクロヘキシルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸 ;
4-(2-カルボキシメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸 ;
4-(2-カルバモイルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸 ;
4-(2-ブトキシ-3-ホルミルアミノ-1, 1'-ビフェニル-5-イル
) 酪酸 ;
4-(3-アセチルアミノ-2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル
) 酪酸 ;
4-(2-ブトキシ-3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル-
5-イル) 酪酸 ;
4-(2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸アミド ;
4-(2-カルバモイルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸ア
ミド。

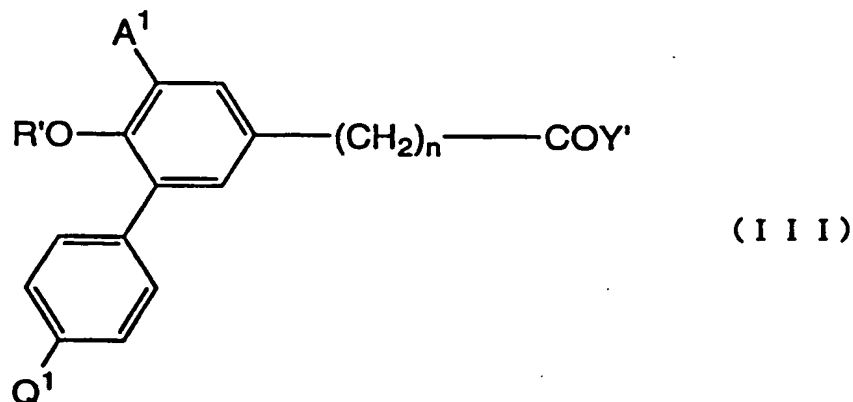
目的化合物(I)の塩としては、薬学上許容される塩が好ましく、Yが水酸基
のとき、Wがカルボキシル基のとき、または基Aあるいは基Qがフェノール性水
酸基のときの一つ以上の条件を満たす際に形成されるものを意味し、酸性基の数
に応じて1~4個のアルカリ塩を形成することができ、例えば、ナトリウム、ア
ンモニア等の無機塩基またはトリエチルアミン等の有機塩基との塩を挙げること
ができる。

本発明の目的化合物(I)は、例えば、下記の諸方法の反応を用いて製造する
ことができる。

〔製造法1〕(工程a) 目的化合物(I)のうち基Yが水酸基を示す、一般式
(II)



(式中、 n 、 R 、 A 、 Q は前記と同じ意味を有する)で表される本発明化合物〔以下、単に「化合物 (II)」と称する〕は、一般式 (III)



(式中、 R' は炭素数 4 または 5 個の直鎖状または分枝状の飽和アルキル基 (a')、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基あるいは $-(CH_2)_mW'$ を示す。ただし飽和アルキル基 (a') はエーテル結合を形成している炭素以外のいずれかの炭素に 1 個の水酸基またはアセトキシ基で置換されるか、エーテル結合を形成している炭素以外の 2 級炭素に 1 個のオキシ基で置換されるか、またはエーテル結合を形成している炭素以外のいずれかの炭素に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい。また、 W' は $-CONR^1R^2$ または加水分解でカルボキシル基に変換可能なアルキルオキシカルボニル基、ニトリル基を示す。 Y' はメトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基を示す。 A' は水素原子、水酸基、メトキシ基、ニトロ基または $-NHZ'$ を示し、 Z' は $-COR^{3'}$ または $-SO_2R^4$ を示し、 $R^{3'}$ は水素原子であるか、炭素数 1 ~ 4 個の飽和アルキル基 (b') または $-NR^5$ を示す。

し、飽和アルキル基 (b') は、飽和アルキル基上のいずれかの炭素が1個のアセトキシ基または1~3個のハロゲンで置換されてもよい。Q' は水素原子、水酸基、メトキシ基、アセトキシ基またはベンゾイルオキシ基を示す。n、m、R¹、R²、R⁴、R⁵ は前記と同じ意味を有する) で表される化合物〔以下、単に「化合物 (III)」と称する〕を極性溶媒中、塩基で加水分解し、基 Y' を水酸基へと変化せしめ、もし存在するならば、飽和アルキル基 (a') のアセトキシ基を水酸基へ、W' のアルキルオキシカルボニル基あるいはニトリル基をカルボキシ基へ、飽和アルキル基 (b') のアセトキシ基を水酸基へ、また基 Q のアセトキシ基あるいはベンゾイルオキシ基を水酸基へと同時に変化させることにより製造できる。

ここで用いる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシドなどのアルカリ金属塩や、トリエチルアミンなどの有機塩基が挙げられる。これらの使用量は化合物 (III) に対し、アルカリ金属塩の場合、通常は1~20倍モル、好ましくは1~10倍モルであり、有機塩基の場合、1倍モル~大過剰量である。

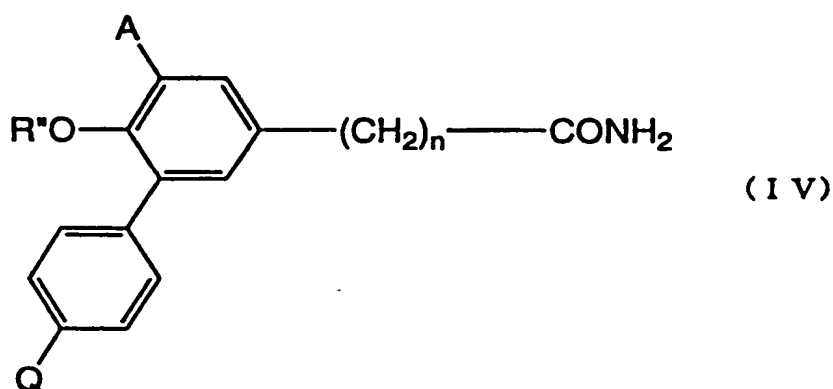
また、極性溶媒としては水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等が挙げられ、必要に応じてこれらを混合して用いることができる。反応温度は室温~溶媒の還流温度までの適当な温度が選択される。反応時間はアルカリ金属塩を用いた場合、通常は0.5~72時間で、好ましくは1~48時間であり、有機塩基を用いた場合、通常は5時間~14日間であるが、薄層クロマトグラフィー (TLC)、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 等により反応経過を追跡することが可能であるから、通常は化合物 (II) の収量が最大となるところで適宜反応を終了させればよい。

このようにして得られた化合物 (II) を遊離カルボン酸の状態では反応液から採取するには、極性溶媒が水溶性溶媒である場合には、該溶媒を留去し、塩酸水などの無機酸にて中和後、残渣を非水溶性溶媒に溶解した後、弱酸性水溶液、水等で洗浄して、溶媒を留去することにより行われる。極性溶媒が非水溶性溶媒であ

る場合には、無機酸にて中和後、弱酸性水溶液、水等で洗浄した後、溶媒を留去することにより行われる。

また反応後、化合物(II)が用いた塩基との塩を形成して固体となる場合、これを常法により単離、精製することにより化合物(II)の塩を得ることができる。

〔製造法2〕(工程b-1) また目的化合物(I)のうち、基Yがアミノ基を示し、基Rが $-(CH_2)_mCOOH$ 以外を示す一般式(IV)



(式中、R' は炭素数4または5個の直鎖状または分枝状の飽和アルキル基(a)、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基あるいは $-(CH_2)_mCONR^1R^2$ を示す。n、m、A、Q、R¹、R²及び飽和アルキル基(a)は前記と同じ意味を有する)で表される本発明化合物(以下、単に「化合物(IV)」と称する)は、例えば前述の化合物(II)を無機ハロゲン化物と無溶媒または不活性溶媒中反応し、酸ハロゲン化物とした後、直接、あるいは不活性な溶媒に溶解したものを過剰量の濃アンモニア水と反応することにより製造できる。

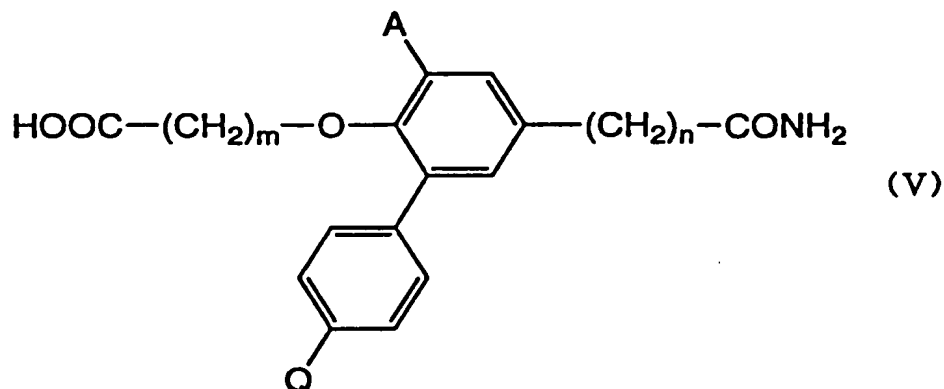
このときの無機ハロゲン化物としては塩化チオニル、塩化ホスホリル、五塩化リン、三塩化リンなどがあり、塩化チオニルが好ましい例である。使用する量は、通常は化合物(II)に対して1倍モル〜大過剰、好ましくは1.5〜5倍モルである。ここで用いられる不活性溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等のベンゼン類が挙げられる。これらは単独、あるいは混合溶媒として用いる

ことができる。反応を促進するため触媒量のN，N-ジメチルホルムアミドを加えても良い。反応温度は通常は室温～溶媒の還流温度までの適当な温度が選択される。反応時間は一般的には0.5～24時間で、好ましくは1～6時間である。

アンモニアとの反応に用いる不活性な溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1，2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等のベンゼン類が挙げられる。反応温度は-10℃～室温までの適当な温度が選択される。反応時間は一般的には0.5～24時間で、好ましくは0.5～6時間である。

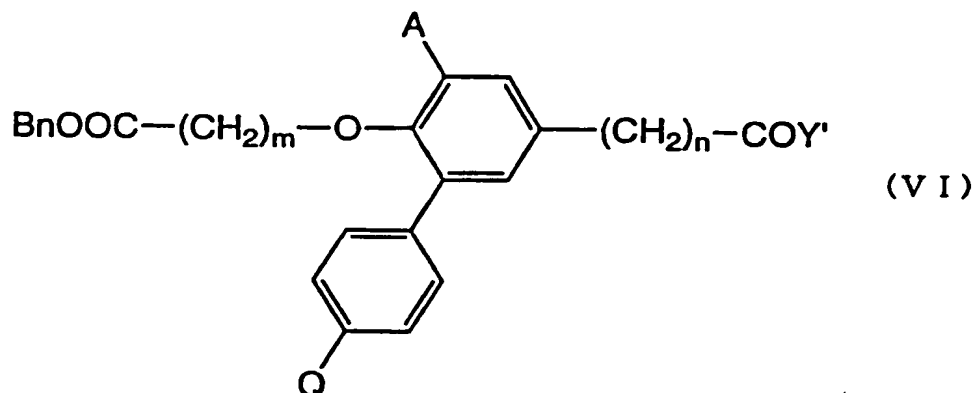
(工程b-2) また化合物(IV)は、新実験化学講座(日本化学会編、丸善株式会社出版)14巻、1147頁に記載のアンモノリシス法に準じて、前述の化合物(III)を過剰量の濃アンモニア水中、塩化アンモニウム、ナトリウムメトキシドまたはブチルリチウムなどの触媒の存在下、反応することでも製造できる。

(行程b-3) また目的化合物(I)のうち、特に基Yがアミノ基であり、基Rが $-(CH_2)_mCOOH$ を示す一般式(V)



(式中、n、m、A、Qは前記と同じ意味を有する)で表される化合物(V)

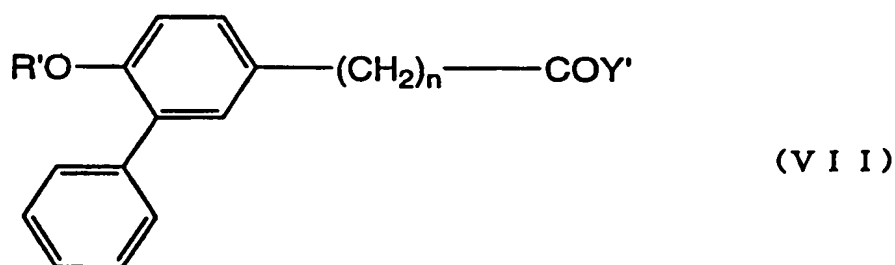
(以下、単に「化合物(V)」と称する)は、前述の化合物(III)のうちの特にRが $-(CH_2)_mCOOBn$ を示す一般式(VI)



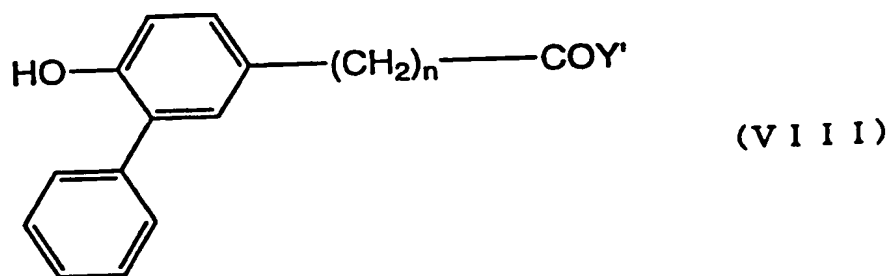
(式中、Bnはベンジル基を示し、n、m、Y'、A、Qは前記と同じ意味を有する)で表される化合物(VI)〔以下、単に「化合物(VI)」と称する〕を前記工程b-2に示したアンモリノシス法によりアミド化した後、ベンジルエステルを例えばメタノールなどの不活性溶媒中、パラジウムカーボン粉末などの触媒の存在下、水素ガスなどの水素源を用いて水素添加することによってカルボキシル基に変換することにより合成できる。

目的化合物(I)を製造するために製造法1、2で用いている前述の化合物(III)〔化合物(VI)を含む〕は、たとえば以下に示す中間体製造法1~4のいずれかの方法により製造できる。

〔中間体製造法1〕(工程c-1) 前述の化合物(III)のうち、A'、Q'がともに水素原子を示す一般式(VII)



(式中、n、R'、Y'は前記と同じ意味を有する)で表される化合物〔以下、単に「化合物(VII)」と称する〕は、一般式(VIII)



(式中、 n 、 Y' は前記と同じ意味を有する) で表される化合物〔以下、単に「化合物 (VIII)」と称する〕と一般式 (IX)



(式中、 X は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子または p -トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、(2, 4, 6-トリメチルフェニル) スルホニルオキシ基 (メシチレンスルホニルオキシ基) などの硫酸エステルを示し、 R' は前記と同じ意味を有する) で表される化合物〔以下、単に「アルキル化剤」と称する〕を不活性溶媒中、適当な塩基の存在下反応することにより製造できる。

ここで用いるアルキル化剤としては、ハロゲン原子と結合している炭素以外の炭素に 1 個のアセトキシ基で置換されるか、ハロゲン原子と結合している炭素以外の 2 級炭素に 1 個のオキシ基で置換されているか、またはハロゲン原子と結合している炭素以外の炭素に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい炭素数 4 または 5 個の直鎖状または分枝状のヨウ化アルキル、臭化アルキル、塩化アルキル、または臭化シクロヘキシルメチルなどのハロゲン化アルキル、プロモ酢酸エステル、4-プロモ酪酸エステルなどのハロゲン化アルカン酸エステル、プロモ酢酸アミド、クロロ酢酸ジメチルアミドなどのハロゲン化アルカン酸アミド、あるいは市販の炭素数 4 または 5 個の直鎖状または分枝状の 1 級、2 級アルコールまたはシクロペンチルメチルアルコールを常法によりメシル化、トシル化またはメシチレンスルホニル化して得られるアルキル硫酸エステル、市販の 1 級および 2 級の水酸基を含む炭素数 4 または 5 個のアルキルジオールを常法により 1 級アルコ

ールをメシチレンスルホニル化した後、二級アルコールを常法によりアセチル基で保護して得られるアルキル硫酸エステルなどを示す。これらの使用量は、化合物(VIII)に対して通常は1~40倍モル、好ましくは1~10倍モルである。この反応に用いる不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等のベンゼン類、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン等が挙げられ、必要に応じてこれらを混合して用いることができる。ここで用いる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシド等のアルカリ金属化合物、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-ウンデセン、トリメチルアミン、トリエチルアミン等の有機第3級アミンが挙げられる。これらの使用量は、化合物(VIII)に対して通常は1~10倍モル、好ましくは1~5倍モルである。反応温度は通常、室温~溶媒の還流温度までの適当な温度が選択されるが、好ましくは室温~80℃である。反応時間は一般的には1時間~6日間であり、好ましくは2~48時間であるが、薄層クロマトグラフィー(TLC)、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)等により反応経過を追跡することが可能であるから、通常は化合物(VII)の収量が最大となるところで適宜反応を終了させればよい。反応の進行が遅い場合、必要に応じて原料に対して0.1~1.5倍モルのヨウ化カリウム、銅粉末などの触媒を加えても良い。

(工程c-2) 一方、化合物(VII)は化合物(VIII)から文献(光延(O. Mitsunobu)、シンセシス(SYNTHESIS)1981年、1頁)記載の光延反応によっても製造できる。すなわち化合物(VIII)を有機溶媒中トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等のホスフィン類とアゾジカルボン酸ジエチル、N, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド、1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン、N, N, N', N'-テトライソプロピルカルボキサミド等のアゾ化合物の存在下、市販の炭素数4または5個の直鎖状または分枝状の1級、2級アルコール、シクロペンチルアルコール、シ

クロヘキシルアルコールまたはシクロペンチルメチルアルコールと反応させることにより得ることが出来る。溶媒はジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等のベンゼン類が挙げられ必要に応じてこれらを混合して用いることが出来る。ホスフィン類の使用量は化合物(VIII)に対し通常、1~10倍モル、好ましくは1.5~5倍モルである。アゾ化合物の使用量は化合物(VIII)に対し通常、1~10倍モル、好ましくは1.5~5倍モルである。アルコールの使用量は化合物(VI II)に対し通常は1~10倍モル、好ましくは1.5~5倍モルである。反応温度は通常は-20℃~室温までの適当な温度が選択されるが好ましくは0℃~室温である。反応時間は一般的には3時間から3日間で、好ましくは6~24時間であるが、薄層クロマトグラフィー(TLC)、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)等により反応経過を追跡することが可能であるから、通常は化合物(VI I)の収量が最大となるところで適宜反応を終了させればよい。

(工程c-3) 化合物(VII)のうちR'が炭素数4または5個の2-ヒドロキシアルキル基の場合、化合物(VIII)と1,2-エポキシブタン、1,2-エポキシペンタンなどの対応する1,2-エポキシアルカンを塩基の存在下、有機溶媒中反応することによっても製造することができる。1,2-エポキシアルカンの使用量は化合物(VIII)に対して通常は1倍モル~大過剰量、好ましくは3~10倍モルである。この反応で用いられる塩基としては例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシド等のアルカリ金属化合物、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1,8-ジアザビシクロ〔5,4,0〕-ウンデセン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機第3級アミンが挙げられる。これらの使用量は、化合物(VIII)に対して通常は1倍モル~大過剰量、好ましくは3~20倍モルである。

この反応は時間を要するためオートクレーブ中で行うのが好ましく、使用される溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等のベン

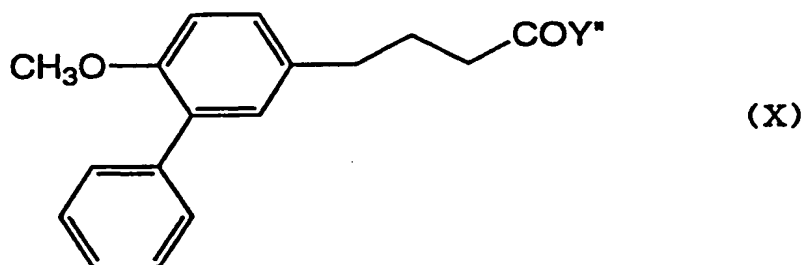
ゼン類、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン等が挙げられる。反応温度は一般に室温～200℃である。反応時間は一般的には1時間～7日間である。

(工程c-4) また、化合物(VII)のうちR' が $-(CH_2)_2$ 、W' を示す場合、化合物(VI)とアクリル酸エステル、アクリル酸アミドまたはアクリロニトリルなどのアクリル酸類と塩基に必要な応じて銅触媒を加え、反応することにより製造できる。使用するアクリル酸類の量は、化合物(VIII)に対して一般的に2倍モル～大過剰量である。またこの反応で使用する塩基としては、例えば、金属ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシド等のアルカリ金属化合物、トリトンB(水酸化トリメチルベンジルアンモニウム)等の4級アンモニウム、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機第3級アミンが挙げられる。また銅触媒としては、水酸化第二銅、酢酸銅水和物等がある。これらの使用量は、化合物(VIII)に対して一般的に0.1～1倍モルである。反応は通常アクリル酸類を溶媒を兼ねて使用するが、メタノール、エタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等のベンゼン類などの溶媒中で行う。反応温度は通常は室温～溶媒の還流温度までの適当な温度が選択される。反応時間は一般的には3～24時間であるが、薄層クロマトグラフィー(TLC)、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)等により反応経過を追跡することが可能であるから、通常は化合物(VII)の収量が最大となるところで適宜反応を終了させればよい。

(工程d) 前述の化合物(VIII)のうち、nが2を示す化合物は文献〔バーター(R. R. Burton)ら、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティ(J. Am. Chem. Soc.)、1953年、75巻、2334頁〕公知の3-(2-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸を常法により脱メチル化反応を行った後、常法によりカルボン酸のエステル化反応を行うことで製造することができる。例えば、3-(2-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸をピリジン塩酸錯体中、約180℃で反応することによりメトキシ基を水酸基に変換した後、得られた化合物を

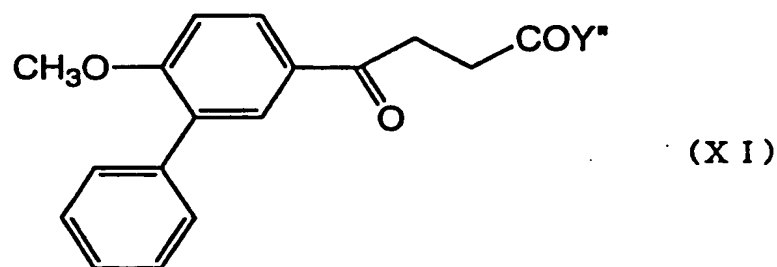
メタノールなどのアルコール中、塩化チオニルで反応することにより得ることができる。

(工程 d) また前述の化合物 (VIII) のうち、 n が 3 を示す化合物は一般式 (X)



(式中 Y'' は水酸基またはメトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基を示す) で表される化合物〔以下、単に「化合物 (X)」と称する〕を先の中間体製造法 1 の工程 d で示した方法と同様に脱メチル化およびエステル化することにより製造することができる。

(工程 e) 化合物 (X) は、一般式 (XI)



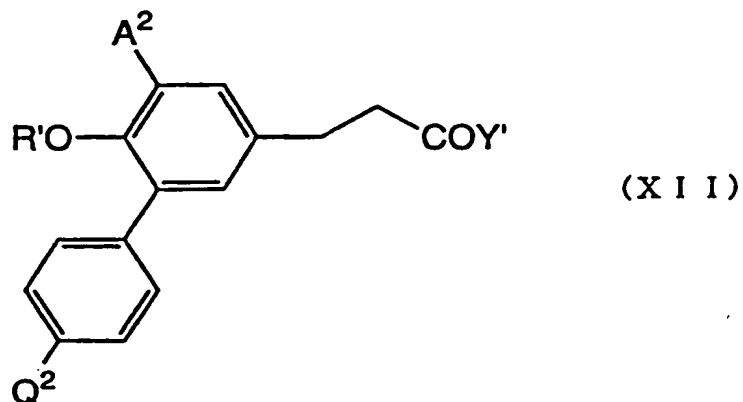
(式中、 Y'' は前記と同様の意味を有する) で表される化合物〔以下、単に「化合物 (XI)」と称する〕のケトンカルボニルを、例えば文献〔マサイ (K. P. Mathai) ら、ジャーナル オブ インディアン ケミカル ソサイエティ (J. Indian Chem. Soc.)、1965 年、42 巻、86 頁〕に記載の方法で還元し製造することができる。

また、化合物 (X) は化合物 (XI) を不活性溶媒中、触媒の存在下、水素ガス、ギ酸アンモニウム、ヒドラジン水和物などの水素源を用いて水素添加するこ

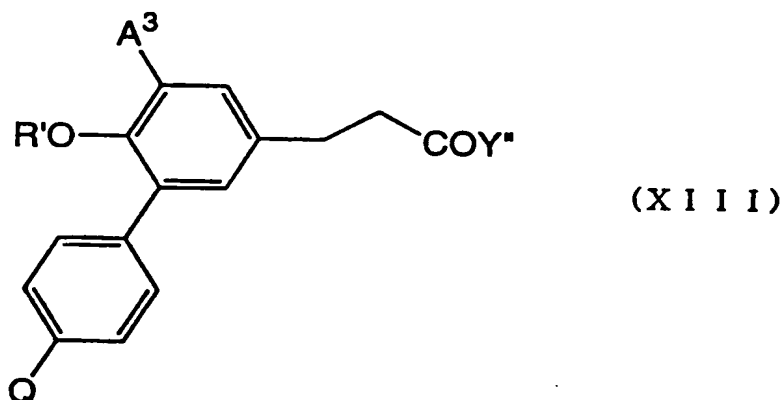
とによっても製造できる。この反応に用いる不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、酢酸エチルなどが挙げられ、必要に応じてこれらを混合して用いることができる。また反応を促進するため少量の塩酸、酢酸などの酸を加えてもよい。ここで用いる触媒としては、パラジウムカーボン粉末、酸化白金などが挙げられる。

(工程 f) 化合物 (X I) のうち Yⁿ が水酸基である 3-(4-メトキシ-3-フェニルベンゾイル) プロピオン酸は文献 [パートナー (R. R. Burtner) ら、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティ (J. Am. Chem. Soc.), 1953 年、75 巻、2334 頁] 公知である。また、Yⁿ がメトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基である化合物については、前記文献の方法に準じて、市販の 2-メトキシビフェニルを 3-アルコキシカルボニルプロピオニルクロリドとルイス酸触媒下、フリーデル・クラフト反応を行うことにより製造することができる。酸クロライドの量は、原料に対して一般的に 1~10 倍モルで、好ましくは 1.5~4 倍モルである。反応に用いるルイス酸としては、塩化アルミニウム、塩化スズ、塩化チタンなどがある。これらの使用量は、原料に対して一般的に 1~10 倍モル、好ましくは 1~4 倍モルである。またこの反応に用いる溶媒としては、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、ニトロベンゼン、二硫化炭素などが挙げられる。反応温度は一般的に -10~100℃ の適当な温度が選択されるが、好ましくは 0℃~室温である。反応時間は一般的には 1 時間~16 時間であり、好ましくは 2~8 時間であるが、薄層クロマトグラフィー (TLC)、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 等により反応経過を追跡することが可能であるから、通常は化合物 (X I) の収量が最大となるところで適宜反応を終了させればよい。

〔中間体製造法 2〕 (工程 d) 前述の化合物 (III) のうち、A¹ あるいは Q¹ のいずれかが水酸基を示し n が 2 を示す一般式 (XII)

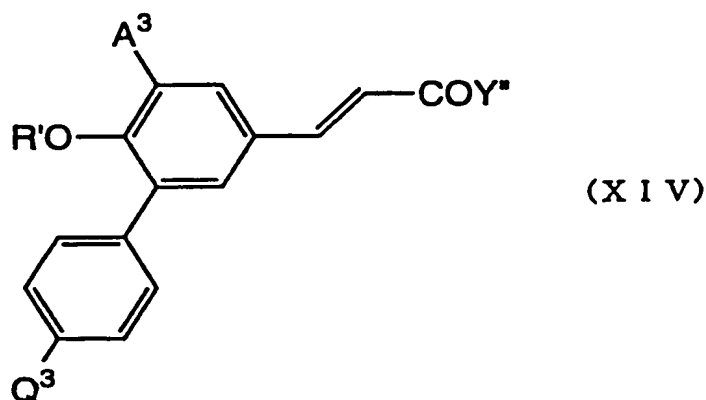


(式中、 A^2 および Q^2 は水素原子あるいは水酸基で少なくともどちらかが水酸基を示し、 R' 、 Y' は前記と同じ意味を有する) で表される化合物〔以下、単に「化合物 (XII)」と称する〕は、一般式 (XIII)



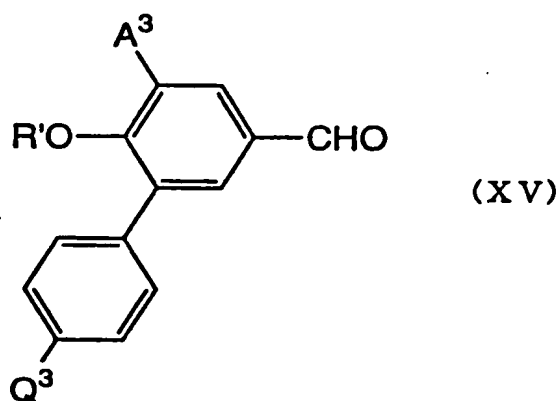
(式中、 A^3 は水素原子あるいはメトキシ基を示し、 R' 、 Y'' 、 Q は前記と同じ意味を有し、少なくとも A^3 または Q のどちらかが水素原子以外を示す) で表される化合物〔以下、単に「化合物 (XIII)」と称する〕を先の中間体製造法 1 の工程 d で示した方法と同様に脱メチル化およびエステル化することにより製造することができる。

(工程 g) 化合物 (XIII) は、一般式 (XIV)



(式中、 Q^3 は水素原子、メトキシ基またはベンジルオキシ基を示し、 R' 、 Y 、 A^3 は前記と同じ意味を有し、少なくとも A^3 または Q^3 のどちらかが水素原子以外を示す) で表される化合物〔以下、単に「化合物 (XIV)」と称する〕から通常の化学文献記載の還元反応を用いて製造することができる。例えば、メタノールなどのアルコール系溶媒や酢酸エチルなどの単独または混合溶媒中、パラジウムカーボン粉末などの触媒存在下、水素ガス、ギ酸アンモニウム、ヒドラジン水和物などの水素源を用いて水素添加し、化合物 (XIV) の二重結合を単結合に変化せしめ、もし存在すれば基 Q^3 のベンジルオキシ基を水酸基へと同時に変化することにより得られる。

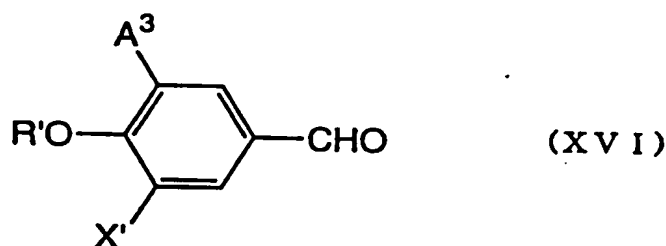
(工程 h) 化合物 (XIV) は、一般式 (XV)



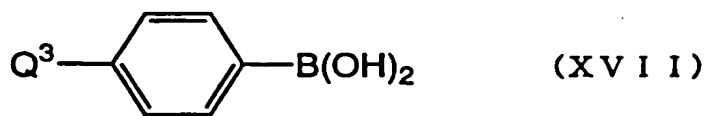
(式中、 R' 、 A^3 、 Q^3 は前記と同じ意味を有し、少なくとも A^3 または Q^3 のどちらかが水素原子以外を示す) で表される化合物〔以下、単に「化合物 (XV)」と称する〕から、例えば、新実験化学講座 (日本化学会編、丸善株式会社出版) 14 巻 238 頁に記載のホーナー・エモンズ反応により製造することが出

来る。すなわち、化合物(XV)をメタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒やテトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒などの不活性溶媒中、水素化ナトリウム、ナトリウムアルコキシドなどの塩基の存在下、市販のジアルキルホスホノ酢酸エステルと反応することにより得ることができる。反応温度は一般的に -10°C ～溶媒の還流温度までの適当な温度が選択されるが、好ましくは 0°C ～室温である。反応時間は一般的には1時間～16時間で、好ましくは2～8時間であるが、薄層クロマトグラフィー(TLC)、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)等により反応経過を追跡することが可能であるから、通常は化合物(XIV)の収量が最大となるところで適宜反応を終了させればよい。

(工程 i) 化合物(XV)は、一般式(XVI)



(式中、X' は、臭素原子、ヨウ素原子を示し、R'、A³ は前記と同じ意味を有する) で表される化合物〔以下、単に「化合物(XVI)」と称する〕と一般式(XVII)



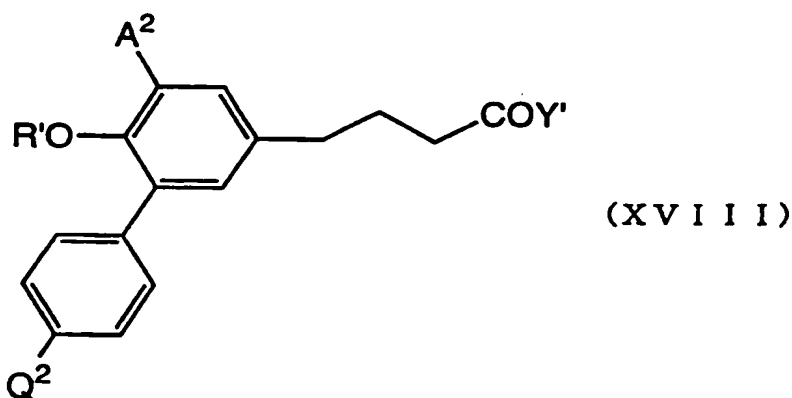
(式中、Q³ は前記と同じ意味を有する) で表される化合物〔以下、単に「化合物(XVII)」と称する〕から、例えば第4版実験化学講座(日本化学会編、丸善株式会社出版)25巻、403頁に記載のSuzuki反応により製造することが出来る。すなわち、化合物(XVI)を溶媒中トリフェニルホスフィン、トリ(o-トリル)ホスフィン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンなどのホスフィン類と酢酸

パラジウム、トリスジベンジリデンアセトンパラジウム(0)などのパラジウム錯体から調製される触媒またはテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)触媒と、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、化合物(XV I I)と反応することにより得ることが出来る。溶媒はジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等のベンゼン類、N, N-ジメチルホルムアミド、水などが挙げられ必要に応じてこれらを混合して用いることが出来る。触媒の使用量は化合物(XV I)に対し通常は0.001~1倍モル、好ましくは0.01~0.10倍モルである。塩基の使用量は化合物(XV I)に対し通常は1~20倍モルであり、好ましくは1~5倍モルである。化合物(XV I I)の使用量は化合物(XV I)に対し通常は1~10倍モルであり、好ましくは1~5倍モルである。反応温度は通常は80℃~溶媒の還流温度までの適当な温度が選択される。反応時間は一般的には1~24時間で、好ましくは2~8時間であるが、薄層クロマトグラフィー(TLC)、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)等により反応経過を追跡することが可能であるから、通常は化合物(XV)の収量が最大となるところで適宜反応を終了させればよい。

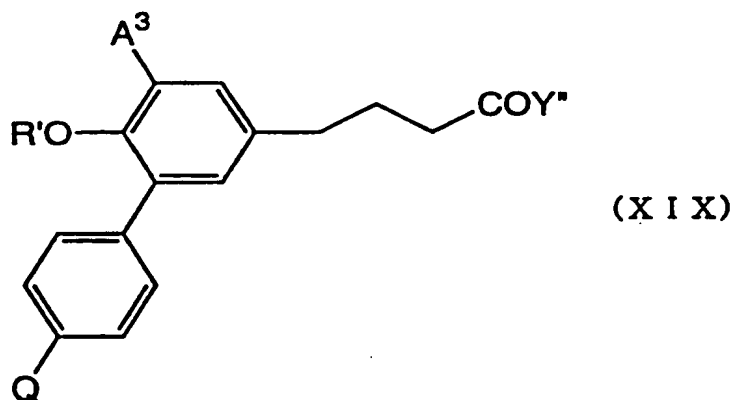
化合物(XV I I)のうち4-ベンジルオキシフェニルほう酸は、文献〔佐藤(Y. Satho)ら、シンセシス(SYNTHESIS)1994年、1146頁〕に記載の方法に準じて、市販の4-ブロモフェノールの水酸基を常法によりベンジル化した化合物から製造できる。なお、フェニルほう酸、4-メトキシフェニルほう酸については容易に入手可能である。

(工程c) 化合物(XV I I)は、市販の3-ブロモ-4-メトキシベンズアルデヒドを化学文献記載の常法により脱メチル化した3-ブロモ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドあるいは市販の5-ヨードバニリンなどを先の中間体製造法1の工程cで示したいずれかの方法でエーテル化することにより製造できる。

〔中間体製造法3〕(工程d) 前述の化合物(III)のうち、A¹あるいはQ¹のいずれかが水酸基を示しnが3を示す一般式(XV I I I)

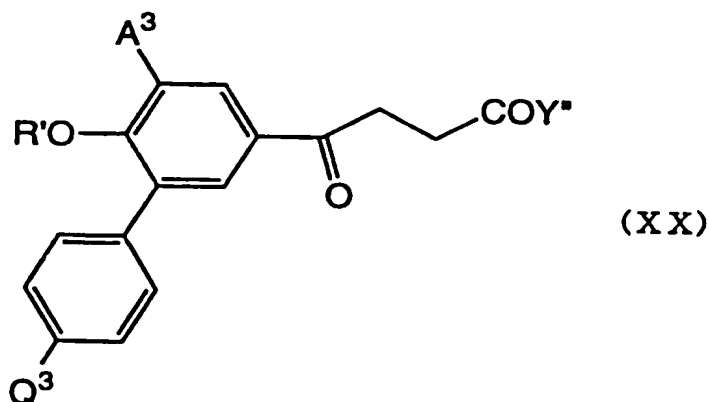


(式中、 R' 、 Y' 、 A^2 、 Q^2 は前記と同じ意味を有し、 A^2 および Q^2 は少なくともどちらかが水酸基を示す) で表される化合物〔以下、単に「化合物 (XVIII)」と称する〕は、一般式 (XIX)



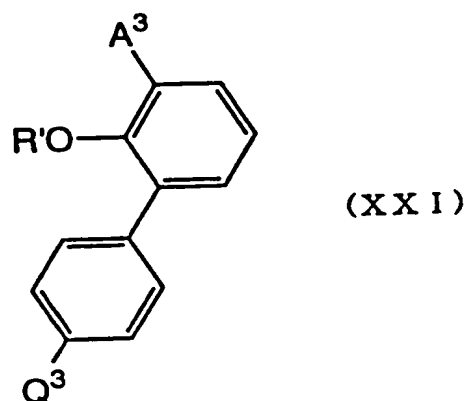
(式中、 R' 、 Y'' 、 A^3 、 Q は前記と同じ意味を有し、少なくとも A^3 または Q のどちらかが水素原子以外を示す) で表される化合物〔以下、単に「化合物 (XIX)」と称する〕を先の中間体製造法 1 の工程 d で示した方法と同様に脱メチル化およびエステル化することにより製造することができる。

(工程 e) 化合物 (XIX) は、一般式 (XX)



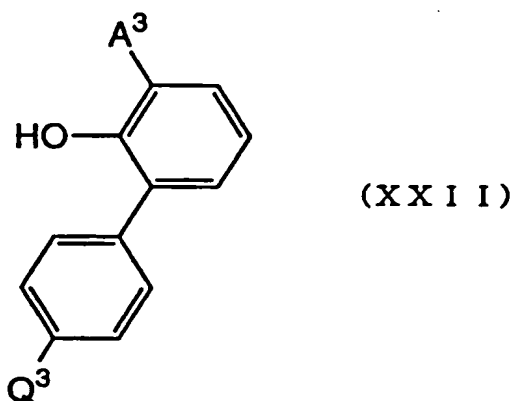
(式中、 R' 、 Y'' 、 A^3 、 Q^3 は前記と同じ意味を有し、少なくとも A^3 または Q^3 のどちらかが水素原子以外を示す) で表される化合物〔以下、単に「化合物 (XX)」と称する〕から先の中間体製造法 1 の工程 e と同様の方法で製造することができる。

(工程 f) 化合物 (XX) は、一般式 (XX I)



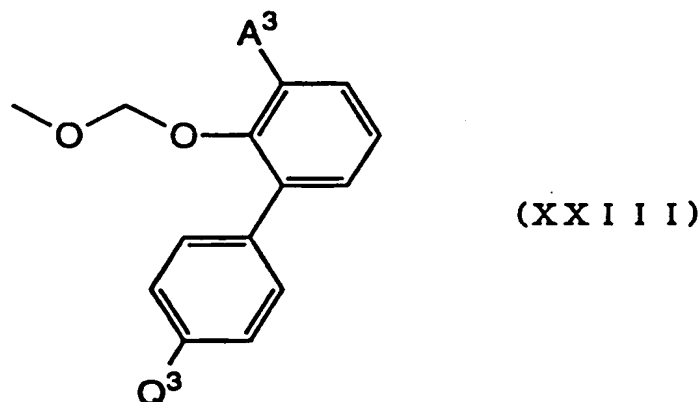
(式中、 R' 、 A^3 、 Q^3 は前記と同じ意味を有し、少なくとも A^3 または Q^3 のどちらかが水素原子以外を示す) で表される化合物〔以下、単に「化合物 (XX I)」と称する〕から先の中間体製造法 1 の工程 f と同様の方法で製造することができる。

(工程 c) 化合物 (XX I) は、一般式 (XX II)



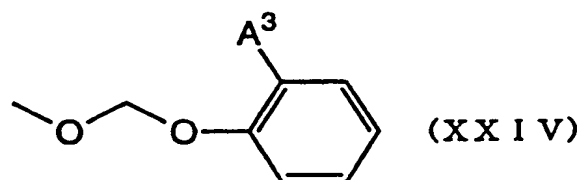
(式中、 A^3 、 Q^3 は前記と同じ意味を有し、少なくとも A^3 または Q^3 のどちらかが水素原子以外を示す) で表される化合物〔以下、単に「化合物 (XX II)」と称する〕から先の中間体製造法 1 の工程 c で示したいずれかの方法で製造することができる。

(工程 j) 化合物 (XXII) は、一般式 (XXIII)

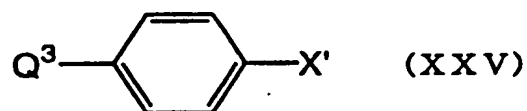


(式中、 A^3 、 Q^3 は前記と同じ意味を有し、少なくとも A^3 または Q^3 のどちらかが水素原子以外を示す) で表される化合物〔以下、単に「化合物 (XXIII)」と称する〕を常法に従い脱メトキシメチル化を行うことにより製造できる。例えば、ジオキサンなどの水混和性溶媒中、リン酸などの酸で処理することにより得られる。

(工程 k) 化合物 (XXIII) は、一般式 (XXIV)



(式中、 A^3 は前記と同じ意味を有する) で表される化合物〔以下、単に「化合物 (XXIV)」と称する〕と一般式 (XXV)



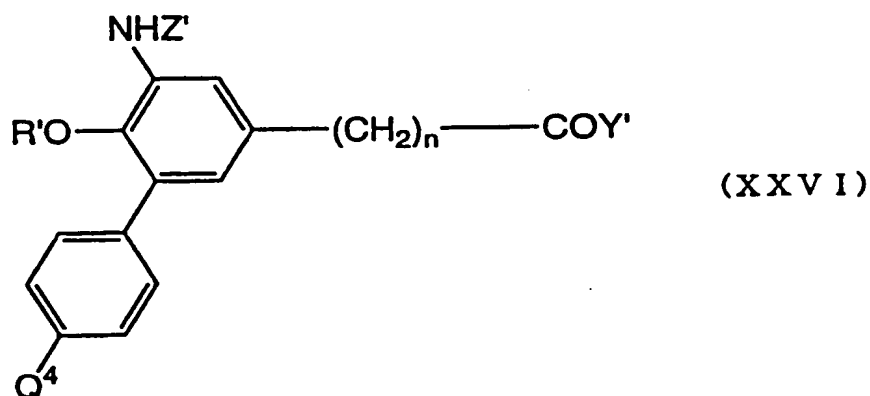
(式中、 Q^3 、 X' は前記と同じ意味を有する) で表される化合物〔以下、単に「化合物 (XXV)」と称する〕から、例えば第 4 版実験化学講座 (日本化学会編、丸善株式会社出版) 25 巻 401 頁に記載のクロスカップリング反応により製造することが出来る。例えば、化合物 (XXIV) を *n*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウムなどのアルキルリチウムでリチオ化した後、塩化亜鉛で金属交

換を行った物にテトラキストリフェニルホスフィン (0) などのパラジウム触媒存在下、化合物 (XXV) と反応させることで得ることが出来る。

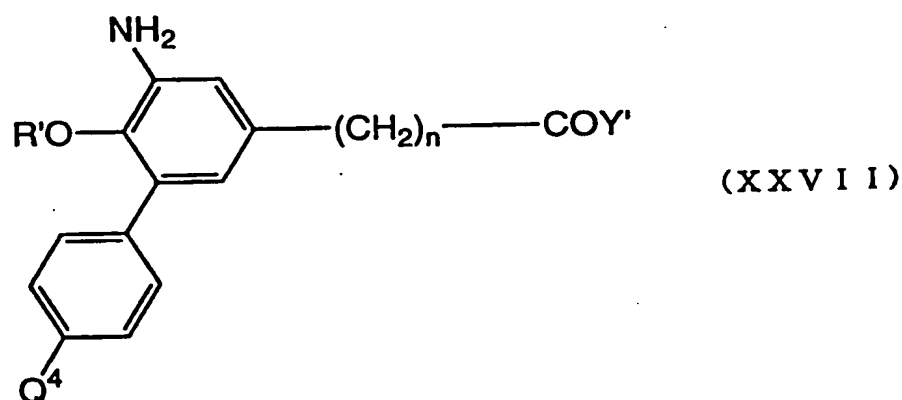
化合物 (XXIV) は市販のフェノールあるいは2-メトキシフェノールとメトキシメチルクロリドから先の製造法3の工程c-1で示した方法で製造できる。

また化合物 (XXV) のうち Q^3 がベンジルオキシ基のものについては市販の4-ブロモフェノールの水酸基をハロゲン化ベンジルで反応することで製造できる。なお、それ以外の化合物 (XXV) については容易に入手可能である。

〔中間体製造法4〕 (工程1-1) 前述の化合物 (III) のうち、 A^1 が-NH Z' を示す一般式 (XXVI)



(式中、 Q^4 は水素原子、メトキシ基、アセトキシ基またはベンゾイルオキシ基を示し、 n 、 R' 、 Y' 、 Z' は前記と同じ意味を有する) で表される化合物〔以下、単に「化合物 (XXVI)」と称する〕は、一般式 (XXVII)



(式中、 n 、 R' 、 Y' 、 Q^4 は前記と同じ意味を有する) で表される化合物〔以下、単に「化合物 (XXVII)」と称する〕を不活性溶媒中、酸無水物、酸ハ

ロゲン化物、N, N-ジアルキルカルバモイルクロリド、アルキルスルホニルクロリドあるいはN, N-ジアルキルスルファモイルクロリドなどのアシル化剤のいずれかと必要に応じて塩基の存在下、縮合することにより製造できる。ここで用いられる不活性溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等が挙げられる。これらは単独、あるいは混合溶媒として用いることができる。

上記、アシル化剤のうち、酸無水物としては、無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸、無水吉草酸、無水イソ酪酸、無水ピバル酸、無水トリフルオロ酢酸等が挙げられる。酸ハロゲン化物としては、アセチルクロリド、プロピオニルクロリド、ブチルクロリド、イソブチルクロリド、イソバレリルクロリド、ピバロイルクロリド、クロロアセチルクロリド、アセトキシアセチルクロリド、メトキシアセチルクロリド等が挙げられる。N, N-ジアルキルカルバモイルクロリドとしては、N, N-ジメチルカルバモイルクロリド、N, N-ジエチルカルバモイルクロリドが挙げられる。スルホン酸無水物としては、無水トリフルオロメタンスルホン酸等が挙げられる。アルキルスルホニルクロリドとしては、メチルスルホニルクロライド、エチルスルホニルクロライド等が挙げられる。また、N, N-ジアルキルスルファモイルクロリドとしては、N, N-ジメチルスルファモイルクロリド等が挙げられる。これらの使用量は化合物 (XXVII) に対し、1~20 倍モル、好ましくは1~10 倍モルである。

上記の反応においては、用いられる塩基としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメチラート等のアルカリ金属化合物、ピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン等の有機第3級アミンが挙げられる。これらの使用量は化合物 (XXVII) に対し、通常は1~20 倍モル、好ましくは1~10 倍モルである。

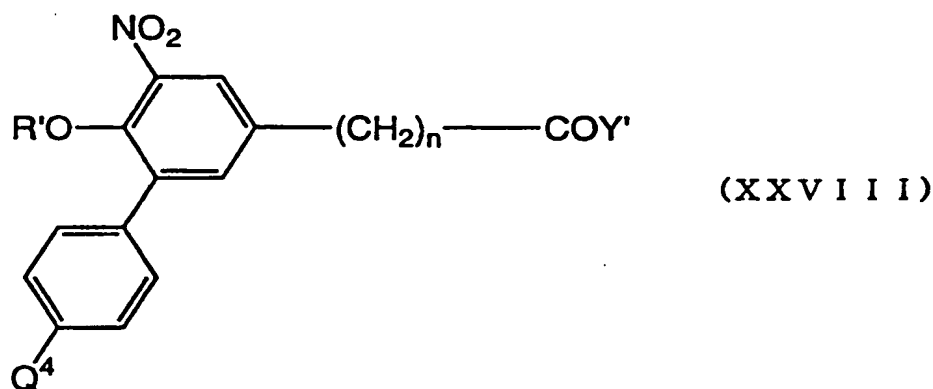
反応温度は、一般的には-30~120℃、好ましくは-20~50℃である。反応時間は一般的には0.5~72時間、好ましくは0.5~48時間である。

が、薄層クロマトグラフィー（TLC）、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等により反応経過を追跡することが可能であるから、通常は化合物（XXVI）の収量が最大となるところで適宜反応を終了させればよい。

前述の化合物（XXVI）のうち、とくにZ' がホルミル基のものについては上記反応のアシル化剤の代わりに99%ギ酸-無水酢酸の混合液を用いることにより製造できる。

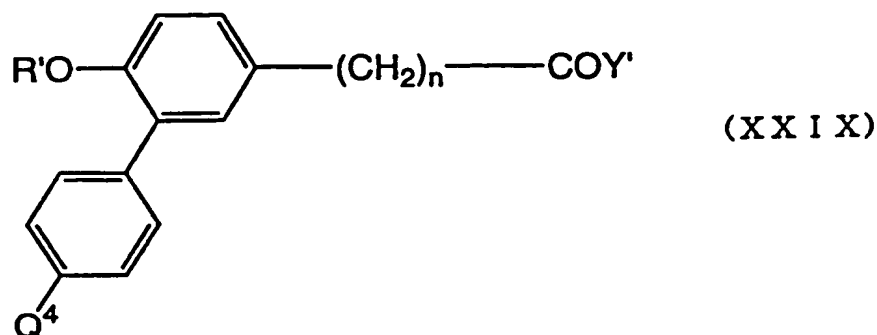
（工程1-2）また、化合物（XXVI）のうち、とくにZ' がカルバモイル基の場合、例えば、化合物（XXVII）を水-酢酸の混合溶媒中、1～5倍モル量のシアン酸アルカリ金属塩（NaOCN、KOCNなど）と反応することにより製造できる。このとき一般的に反応温度は室温～10.0℃であり、反応時間は1～24時間である。

（工程m）化合物（XXVII）は、一般式（XXVIII）



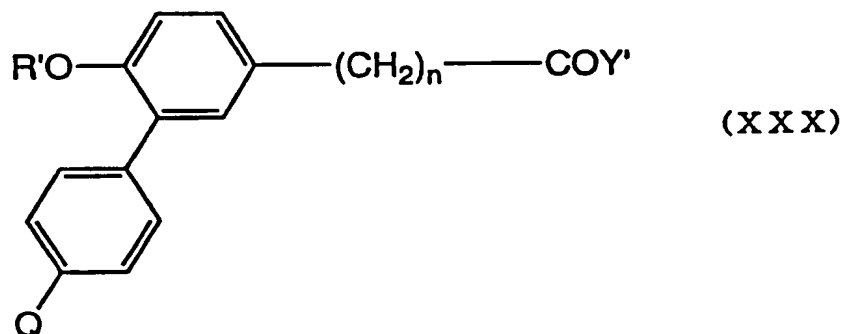
（式中、n、R'、Y'、Q⁴ は前記と同じ意味を有する）で表される化合物（以下、単に「化合物（XXVIII）」と称する）のニトロ基を通常使用される方法、例えばメタノールなどの溶媒中、パラジウムカーボン粉末あるいは酸化白金などの触媒存在下、室温あるいは加温状態で水素化するか、鉄粉または2価のスズ存在下、塩酸を用いて室温から還流温度で還元することにより製造できる。

（工程n）化合物（XXVIII）は、一般式（XXIX）



(式中、 n 、 R' 、 Y' 、 Q^4 は前記と同じ意味を有する) で表される化合物 (以下、単に「化合物 (XXIX)」と称する) を化学文献に記載された常法を用いてニトロ化することにより製造できる。例えば、化合物 (XXIX) の無水酢酸溶液に 70～98% 硝酸-無水酢酸混合溶液を加え、 $-20 \sim 5^\circ\text{C}$ で反応する方法が挙げられる。

(工程 o) 化合物 (XXIX) は、一般式 (XXX)



(式中、 n 、 R' 、 Y' 、 Q は前記と同じ意味を有する) で表される化合物 (以下、単に「化合物 (XXX)」と称する) のうち置換基 Q が水酸基の場合、これを通常の方法によりアセチル化、ベンゾイル化して得られる。例えば化合物 (XXX) をピリジン中、アセチルクロリドあるいはベンゾイルクロリドと 0°C ～室温で反応することで製造できる。

本発明の目的化合物 (I) のうち置換基 R に不斉炭素を含むものについては、目的化合物またはその前駆体を常法により光学的に活性な異性体として分離することができる。その方法としては、例えば光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によるもの (工程 p)、光学活性な試薬と縮合し生

成するジアステレオマーを分離精製した後、再び分解する方法などがある。前駆体を分離し光学活性体とした場合、その後に先に示した製造法を実施することにより光学的に活性な目的化合物（I）を製造することができる。

本発明の目的化合物（I）のうち、化合物中にカルボキシル基、フェノール性水酸基などの酸性官能基を含む場合、公知の手段によって薬学上許容される塩（例えばナトリウム、アンモニア等との無機塩またはトリエチルアミン等との有機塩）とすることも可能である。

例えば、無機塩を得る場合、目的化合物（I）を所望の無機塩に対応する少なくとも1当量の水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩などを含有する水中に溶かすことが好ましい。該反応には、メタノール、エタノール、アセトン、ジオキサンなどの水混和性の不活性有機溶媒を混和してもよい。例えば、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウムまたは重炭酸ナトリウムを用いることによりナトリウム塩の溶液が得られる。

固形塩が所望の場合、該溶液を蒸発させるか、またはさらにブタノール、エチルメチルケトンなどのようなある程度極性のある水混和性有機溶媒を加え、その固形塩を得ればよい。

本発明に記載の種々の化合物は、公知の方法、例えば、再結晶化、各種クロマトグラフィー（カラム、フラッシュカラム、薄層、高速液体）により精製を行うことができる。

本発明の目的化合物（I）およびその薬理学的に許容される塩は、感染防御などの生体反応に重要と考えられるイムノグロブリンG（IgG）の産生にはほとんど影響を与えず、選択的なIgE抗体産生抑制作用を有すること、ラットに300mg/kg経口投与しても死亡例は認められなかったことから、医薬として使用しても安全な化合物であり、医薬品の活性成分として有用な物質である。医薬としてはIgE抗体産生抑制剤またはIgE抗体産生を起因とする、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、過敏症等のアレルギー性疾患の治療、および／または予防薬のいずれかが好ましい例として挙げられる。

本発明の目的化合物（I）または薬学上許容される塩を上記の医薬品として用いるには、有効量の目的化合物（I）または薬学上許容される塩をそのまま、あるいは薬学上許容される担体と混合して医薬組成物となせばよく、この担体として、例えばカルボキシメチルセルロースなどの懸濁化剤や場合によっては、精製水、生理食塩水などであってもよく、その他の公知の担体も用いることができる。

上記医薬組成物の製剤化のための剤形としては、錠剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、懸濁剤、カプセル剤、注射剤が挙げられるが、その製造のためには、これらの製剤に応じた各種担体が使用される。例えば、経口剤の担体としては、賦形剤、結合剤、滑沢剤、流動性促進剤、着色剤を挙げることができる。

本発明化合物を注射剤等の非経口剤とする場合には、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を使用することができる。さらに必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤、等張化剤、無痛化剤等を加えてもよい。

本発明化合物をヒトに投与する際には、錠剤、散剤、顆粒剤、坐剤、懸濁剤、カプセル剤の形で経口投与することができ、また、点滴を含む注射剤、さらにはクリームまたはスプレーの形で非経口投与することができる。その投与量は、適用症、投与形態、患者の年齢、体重、症状の度合いによって異なるが、一般的には成人1日当たり3～1000mgを1～3回に分けて投与される。投与期間は数日～2カ月の連日投与が一般的であるが、患者の症状により、1日投与量、投与期間共に増減することができる。

実施例

次に、実施例を挙げて、本発明化合物の製造例について更に詳細に説明する。但し、薄層クロマトグラフィー（TLC）は、Precoated silica gel 60 F254（メルク社製）を使用した。クロロホルム：メタノール（100～4：1～0）、アセトニトリル：酢酸：水（100～200：1～4：1～4）、または、酢酸エチル：n-ヘキサン（10～0：1～10）に

より展開後、UV (254 nm) 照射、ニンヒドリンまたはジニトロフェニルヒドラジン塩酸溶液による呈色により確認した。有機溶媒の乾燥には、無水硫酸マグネシウムあるいは無水硫酸ナトリウムを使用した。カラムクロマトグラフィーは、シリカゲル (ワコーゲル C-200、和光純薬社製) を使用し、フラッシュカラムクロマトグラフィーは、silica gel 60 (230~400メッシュ、メルク社製) を使用した。核磁気共鳴スペクトル (NMR) の測定には、Gemini-300 (FT-NMR、バリアン社製) を用いて測定した。溶媒は特記しない限り重クロロホルム (CDCl_3) を用い、化学シフトはテトラメチルシラン (TMS) を内部標準として用い、 δ (ppm) で、また結合定数は J (Hz) で示した。なおスプリッティングパターンの記号は、s; singlet、d; doublet、t; triplet、q; quartet、dd; doublet doublet、m; multiplet、br; broad で表した。マススペクトル (MS) は JEOL-JMS-SX102 (日本電子社製) を用い、高速電子衝突マススペクトラム (FAB-MS) により測定した。データは後記の第1表に示した。

実施例 1

3-(2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) プロピオン酸 (化合物番号 01)

(工程 d) 3-(2-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) プロピオン酸メチル (中間体 1) の合成

ピリジンと濃塩酸 (各 15 ml) を混合した後、180°C で 1 時間加熱することとで調製したピリジン塩酸錯体に文献 [パートナー (R. R. Burtner) ら、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティ (J. Amer. Chem. Soc.) 1953 年、75 巻、2334 頁] 公知の 3-(2-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) プロピオン酸 (4.00 g) を加え、180°C で 3 時間攪拌した。反応液を氷冷した 5 規定塩酸水 (100 ml) に注ぎ、酢酸エチル (150 ml x 2) で抽出した。有機層を乾燥後溶媒を減圧下留

去した。残渣のメタノール（75 ml）溶液に氷冷下、塩化チオニル（2.4 ml、和光純薬社製）を滴下し、徐々に室温に戻しながら16時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮し残渣にクロロホルム（200 ml）を加え飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）にて精製し、標記化合物（3.97 g）を得た。

（工程c-1）3-（2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル）プロピオン酸メチル（中間体2）の合成

N, N-ジメチルホルムアミド（15.0 ml）に中間体1（1.20 g）、ヨウ化ブタン（1.62 ml、東京化成社製）および無水炭酸カリウム（810 mg）を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合液に酢酸エチル（200 ml）を加え、これを飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を乾燥後減圧下に溶媒を留去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝8：1）で精製し標記化合物（1.45 g）を得た。

（工程a）3-（2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル）プロピオン酸（化合物番号01）の合成

中間体2（1.44 g）のメタノール（10.0 ml）溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液（5.0 ml）を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合液を減圧下濃縮後、5%塩酸水で酸性にした後、酢酸エチル（200 ml）で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後溶媒を減圧下留去し標記化合物（1.29 g）を得た。

$R_f = 0.34$ （クロロホルム：メタノール＝20：1）

実施例2

3-（2-イソブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル）プロピオン酸（化合物番号02）

（工程c-1）3-（2-イソブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル）

プロピオン酸メチル（中間体 3）の合成

実施例 1 工程 c-1 に記載の手順に従って中間体 1（400 mg）、イソブチルブロマイド（0.86 ml、東京化成社製）及び無水炭酸カリウム（270 mg）を反応させ処理することにより標記化合物（420 mg）を得た。（但し、以下の変更を加えた。反応は 80℃で 24 時間行った。精製はフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝7：1）にて行った。）

（工程 a）3-（2-イソブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル）プロピオン酸（化合物番号 02）の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 3（410 mg）を反応させ処理することにより標記化合物（373 mg）を得た。（但し、反応は 65℃で 2 時間行った。）

Rf = 0.35（クロロホルム：メタノール＝20：1）

実施例 3

3-（2-ペンチルオキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル）プロピオン酸（化合物番号 03）

（工程 c-1）3-（2-ペンチルオキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル）プロピオン酸メチル（中間体 4）の合成

実施例 1 工程 c-1 に記載の手順に従って中間体 1（400 mg）、ヨウ化ペンタン（0.61 ml、東京化成社製）及び無水炭酸カリウム（270 mg）を反応させ処理することにより標記化合物（509 mg）を得た。

（工程 a）3-（2-ペンチルオキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル）プロピオン酸（化合物番号 03）の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 4（500 mg）を反応させ処理することにより標記化合物（461 mg）を得た。

Rf = 0.34（クロロホルム：メタノール＝20：1）

実施例 4

3-(2-シクロペンチルオキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸(化合物番号04)

(工程c-2) 3-(2-シクロペンチルオキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸メチル(中間体5)の合成

無水THF(20ml)に中間体1(1.00g)、シクロペンチルアルコール(1.68g、東京化成社製)およびトリフェニルホスフィン(5.11g、関東化学社製)をアルゴン雰囲気下0℃で加え攪拌した。これにアゾジカルボン酸ジエチル(3.39g、ナカライテスク社製)をゆっくり滴下し、徐々に室温に戻しながら1日攪拌した。反応液を酢酸エチル(100ml)で希釈し飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄後乾燥し減圧下に溶媒を留去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し標記化合物(820mg)を得た。

(工程a) 3-(2-シクロペンチルオキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸(化合物番号04)の合成

実施例1工程aに記載の手順に従って中間体5(820mg)を反応させ処理することにより標記化合物(653mg)を得た。

Rf=0.35(クロロホルム:メタノール=20:1)

実施例5

3-(2-シクロヘキシルオキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸(化合物番号05)

(工程c-2) 3-(2-シクロヘキシルオキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸メチル(中間体6)の合成

実施例4工程c-2に記載の手順に従って中間体1(1.03g)、シクロヘキシルアルコール(2.02g、東京化成社製)、トリフェニルホスフィン(5.27g)およびアゾジカルボン酸ジエチル(3.50g)を反応させ処理することにより標記化合物(440mg)を得た。

(工程a) 3-(2-シクロヘキシルオキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)

ル) プロピオン酸 (化合物番号 05) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 6 (440 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (288 mg) を得た。

Rf = 0.35 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1)

実施例 6

3 - (2 - シクロペンチルメトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) プロピオン酸 (化合物番号 06)

(工程 c - 1) 3 - (2 - シクロペンチルメトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) プロピオン酸メチル (中間体 7) の合成

実施例 1 工程 c - 1 に記載の手順に従って中間体 1 (256 mg)、シクロペンチルメチル - p - トルエンスルホナート (763 mg、ピリジン中でシクロペンチルカルビノール (東京化成社製) と p - トルエンスルホニルクロリドより調製した) および水素化ナトリウム (60.0 mg、(60% a b t. i n o i 1) 関東化学社製) を反応させ処理することにより標記化合物 191 mg を得た。

(工程 a) 3 - (2 - シクロペンチルメトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) プロピオン酸 (化合物番号 06) の合成

実施例 1 工程 3 に記載の手順に従って中間体 7 (191 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (182 mg) を得た。

Rf = 0.35 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1)

実施例 7

3 - (2 - シクロヘキシルメトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) プロピオン酸 (化合物番号 07)

(工程 c - 1) 3 - (2 - シクロヘキシルメトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) プロピオン酸メチル (中間体 8) の合成

実施例 1 工程 c - 1 に記載の手順に従って中間体 1 (500 mg)、プロモメチルシクロヘキサン (1.35 ml、東京化成社製) および無水炭酸カリウム (

337mg)を反応させ処理することにより標記化合物(642mg)を得た。
(但し、以下の変更を加えた。反応は80℃で24時間行った。精製はフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて行った。)

(工程a) 3-(2-シクロヘキシルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸(化合物番号07)の合成

実施例1工程aに記載の手順に従って中間体8(630mg)を反応させ処理することにより標記化合物(595mg)を得た。(但し、反応は65℃で6時間行った。)

Rf=0.35(クロロホルム:メタノール=20:1)

実施例8

3-(2-(2-ヒドロキシブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸(化合物番号08)

(工程c-3) 3-(2-(2-ヒドロキシブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸メチル(中間体9)の合成

テトラヒドロフラン(10ml)に中間体1(600mg)、1, 2-ブチレンオキシド(1.00ml、東京化成社製)およびトリエチルアミン(1.60ml)を加え、オートクレーブ中170℃で3日間攪拌した。反応混合液を放冷後、減圧下濃縮し酢酸エチル(200ml)を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を乾燥後減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(516mg)を得た。

(工程a) 3-(2-(2-ヒドロキシブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸(化合物番号08)の合成

実施例1工程aに記載の手順に従って中間体9(505mg)を反応させ処理することにより標記化合物(454mg)を得た。(但し、反応は65℃で3時間行った。)

Rf=0.47(クロロホルム:メタノール=10:1)

実施例 9

3-〔2-(2-ヒドロキシブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル〕
プロピオン酸の光学活性体 (化合物番号 09)

(工程 p) 3-〔2-(2-ヒドロキシブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-
5-イル〕プロピオン酸メチルの光学活性体 (中間体 10) の HPLC 分取

中間体 9 (500 mg) をエタノールに 10 mg/ml の濃度で溶解した溶液
を一回当たり 100 μ l ずつ用いて CHIRALCEL OD (2 cm \times 25 cm、
ダイセル化学工業社製) カラムを用いた HPLC による分取を行い標記化合
物 (184 mg) を得た。光学純度 97.2% ee。

分取条件: カラム温度 35°C、254 nm における UV 吸収でモニター、溶媒
ヘキサン: エタノール = 3.8 : 0.2、流速 4.0 ml/分、リテンションタ
イム 15.9 分。

(工程 a) 3-〔2-(2-ヒドロキシブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-
5-イル〕プロピオン酸の光学活性体 (化合物番号 09) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 10 (184 mg) を反応させ処
理することにより標記化合物 (139 mg) を得た。

分析条件: CHIRALCEL AD (0.46 cm \times 25 cm、ダイセル化
学工業社製) カラム温度 35°C、254 nm における UV 吸収でモニター、溶媒
ヘキサン: エタノール: トリフルオロ酢酸 = 85 : 15 : 0.1、流速 0.5 ml
/分、リテンションタイム 13.6 分。光学純度 96.1% ee。

Rf = 0.47 (クロロホルム: メタノール = 10 : 1)

実施例 10

3-〔2-(2-ヒドロキシブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル〕
プロピオン酸の光学活性体 (化合物番号 10)

(工程 p) 3-〔2-(2-ヒドロキシブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-
5-イル〕プロピオン酸メチルの光学活性体 (中間体 11) の HPLC 分取

実施例 9 工程 p に記載の手順に従って中間体 9 (500 mg) から標記化合物 (201 mg) を得た。光学純度 93.9% ee。

分取条件：カラム温度 35℃、溶媒ヘキサン：エタノール=3.8:0.2、流速 4.0 ml/分、リテンションタイム 17.8 分。

(工程 a) 3-〔2-(2-ヒドロキシブトキシ)-1,1'-ビフェニル-5-イル〕プロピオン酸の光学活性体 (化合物番号 10) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 11 (201 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (183 mg) を得た。

分析条件：CHIRALCEL AD (0.46 cm×25 cm) カラム温度 35℃、254 nm における UV 吸収でモニター、溶媒ヘキサン：エタノール：トリフルオロ酢酸=85:15:0.1、流速 0.5 ml/分、リテンションタイム 14.7 分。光学純度 94.4% ee。

Rf=0.47 (クロロホルム：メタノール=10:1)

実施例 11

3-〔2-(2-オキソブトキシ)-1,1'-ビフェニル-5-イル〕プロピオン酸 (化合物番号 11)

(工程 c-1) 3-〔2-(2-オキソブトキシ)-1,1'-ビフェニル-5-イル〕プロピオン酸メチル (中間体 12) の合成

実施例 1 工程 c-1 に記載の手順に従って中間体 1 (1.02 g)、1-ブromo-2-ブタノン (1.81 g、アルドリッチ社製) および無水炭酸カリウム (1.66 g) を反応させ処理することにより標記化合物 (1.30 g) を得た。

(但し、以下の変更を加えた。反応は室温で 3 時間行った。精製はカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=5:1) にて行った。)

(工程 a) 3-〔2-(2-オキソブトキシ)-1,1'-ビフェニル-5-イル〕プロピオン酸 (化合物番号 11) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 12 (326 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (198 mg) を得た。

R f = 0.52 (クロロホルム：メタノール = 10 : 1)

実施例 1 2

3-(2-カルボキシメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸 (化合物番号 1 2)

(工程 c-1) 3-(2-エトキシカルボニルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸メチル (中間体 1 3) の合成

実施例 1 工程 c-1 に記載の手順に従って中間体 1 (400 mg)、プロモ酢酸エチル (0.52 ml、東京化成社製) および無水炭酸カリウム (270 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (529 mg) を得た。(但し、精製はフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1) にて行った。)

(工程 a) 3-(2-カルボキシメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸 (化合物番号 1 2) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 1 3 (505 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (433 mg) を得た。

R f = 0.47 (アセトニトリル：酢酸：水 = 100 : 2 : 1)

実施例 1 3

3-(2-カルバモイルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸 (化合物番号 1 3)

(工程 c-1) 3-(2-カルバモイルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸メチル (中間体 1 4) の合成

実施例 1 工程 c-1 に記載の手順に従って中間体 1 (391 mg)、2-ブromoアセトアミド (414 mg、アルドリッチ社製) および無水炭酸カリウム (415 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (433 mg) を得た。(但し、精製はフラッシュカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 95 : 5) にて行った。)

(工程 a) 3-(2-カルバモイルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸(化合物番号 13)の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って、中間体 14 (319 mg) を精製水 (10 ml) およびテトラヒドロフラン (10 ml) 混合溶液中、トリエチルアミン (1.0 ml) と反応させ処理することにより標記化合物 (127 mg) を得た。(但し、反応は室温で 10 日間行った。)

Rf = 0.35 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例 14

3-(2-ブトキシ-3-ニトロ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸(化合物番号 14)

(工程 n) 3-(2-ブトキシ-3-ニトロ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸メチル(中間体 15)の合成

中間体 2 (1.20 g) の無水酢酸 (10 ml) 溶液にあらかじめ -10°C で混合した 98% 発煙硝酸 (0.81 ml、 $d = 1.52$ 、和光純薬社製) と無水酢酸 (4.0 ml) の混合溶液を -10°C で 5 分間かけて滴下した。その後 -10°C で 15 分間攪拌した。反応混合液を氷を入れた水 (50 ml) に注ぎ 5% 水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、イソプロピルエーテル (150 ml x 2) で抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を乾燥後減圧下に溶媒留去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 1) にて精製し標記化合物 (647 mg) を得た。

(工程 a) 3-(2-ブトキシ-3-ニトロ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸(化合物番号 14)の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 15 (275 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (244 mg) を得た。

Rf = 0.61 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例 1 5

3-(3-アセチルアミノ-2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸(化合物番号15)

(工程m) 3-(3-アミノ-2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸メチル(中間体16)の合成

中間体15(375mg)のメタノール(10ml)溶液に鉄粉末(395mg、関東化学社製)及び濃塩酸(0.90ml)を加え、室温で3時間撹拌した。不溶物をセライト濾過にて除いた後、濾液に酢酸エチル(200ml)を加え、飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を乾燥後溶媒を減圧下留去し、標記化合物(340mg)を得た。

(工程1-1) 3-(3-アセチルアミノ-2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸メチル(中間体17)の合成

中間体16(335mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5.0ml)溶液に無水酢酸(0.29ml)を加え、室温で16時間撹拌した。反応混合液に酢酸エチル(200ml)を加え、飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を乾燥後溶媒を減圧下留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)にて精製し、標記化合物(350mg)を得た。

(工程a) 3-(3-アセチルアミノ-2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸(化合物番号15)の合成

実施例1工程aに記載の手順に従って中間体17(345mg)を反応させ処理することにより標記化合物(323mg)を得た。

Rf=0.54(クロロホルム:メタノール=10:1)

実施例 1 6

3-(2-ブトキシ-3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸(化合物番号16)

(工程1-1) 3-(2-ブトキシ-3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-

ービフェニル-5-イル)プロピオン酸メチル(中間体18)の合成

実施例15工程1-1に記載の手順に従って中間体16(435mg)及びメチルスルホニルクロリド(0.16ml、和光純薬社製)をピリジン(5.0ml)溶媒中反応させ処理することにより標記化合物(513mg)を得た。(但し、反応は氷冷下1時間、室温で1時間行った。)

(工程a) 3-(2-ブトキシ-3-メチルスルホニルアミノ-1,1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸(化合物番号16)の合成

実施例1工程aに記載の手順に従って中間体18(465mg)を反応させ処理することにより標記化合物(422mg)を得た。

Rf=0.54(クロロホルム:メタノール=10:1)

実施例17

3-(3-アセチルアミノ-2-シクロヘキシルメトキシ-1,1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸(化合物番号17)

(工程n) 3-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-ニトロ-1,1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸メチル(中間体19)の合成

実施例14工程nに記載の手順に従って中間体8(1.00g)を反応させ処理することにより標記化合物(892mg)を得た。

(工程m) 3-(3-アミノ-2-シクロヘキシルメトキシ-1,1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸メチル(中間体20)の合成

実施例15工程mに記載の手順に従って中間体19(870mg)を反応させ処理することにより標記化合物(799mg)を得た。

(工程1-1) 3-(3-アセチルアミノ-2-シクロヘキシルメトキシ-1,1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸メチル(中間体21)の合成

実施例15工程1-1に記載の手順に従って中間体20(390mg)及び無水酢酸(0.30ml)を反応させ処理することにより標記化合物(383mg)を得た。

(工程a) 3-(3-アセチルアミノ-2-シクロヘキシルメトキシ-1,1'

3-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸(化合物番号17)の合成

実施例1工程aに記載の手順に従って中間体21(375mg)を反応させ処理することにより標記化合物(347mg)を得た。

Rf = 0.44 (クロロホルム:メタノール=10:1)

実施例18

3-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸(化合物番号18)

(工程1-1) 3-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸メチル(中間体22)の合成

実施例15工程1-1に記載の手順に従って中間体20(390mg)及びメチルスルホニルクロリド(0.13ml)をピリジン(3.0ml)溶媒中反応させ処理することにより標記化合物(403mg)を得た。(但し、反応は氷冷下0.5時間、室温で0.5時間行った。)

(工程a) 3-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸(化合物番号18)の合成

実施例1工程aに記載の手順に従って中間体22(395mg)を反応させ処理することにより標記化合物(364mg)を得た。

Rf = 0.48 (クロロホルム:メタノール=10:1)

実施例19

3-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-ヒドロキシアセチルアミノ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸(化合物番号19)

(工程1-1) 3-(3-アセトキシアセチルアミノ-2-シクロヘキシルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸メチル(中間体23)の合成

実施例15工程1-1に記載の手順に従って中間体20(415mg)、アセ

トキシアセチルクロリド (0.15 ml、アルドリッチ社製) 及びピリジン (0.10 ml) を反応させ処理することにより標記化合物 (480 mg) を得た。
(但し、反応は氷冷下 0.5 時間、室温で 1 時間行った。)

(工程 a) 3-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-ヒドロキシアセチルアミノ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) プロピオン酸 (化合物番号 19) の合成
実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 23 (470 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (394 mg) を得た。

Rf = 0.26 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例 20

3-[2-シクロヘキシルメトキシ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル) アミノ-1, 1'-ビフェニル-5-イル] プロピオン酸 (化合物番号 20)

(工程 1-1) 3-[2-シクロヘキシルメトキシ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル) アミノ-1, 1'-ビフェニル-5-イル] プロピオン酸メチル (中間体 24) の合成

実施例 15 工程 1-1 に記載の手順に従って中間体 20 (410 mg) 及びジメチルカルバモイルクロリド (0.62 ml、東京化成社製) をピリジン (5.0 ml) 溶媒中反応させ処理することにより標記化合物 (278 mg) を得た。
(但し、反応は氷冷下 0.5 時間、室温で 48 時間行った。)

(工程 a) 3-[2-シクロヘキシルメトキシ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル) アミノ-1, 1'-ビフェニル-5-イル] プロピオン酸 (化合物番号 20) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 24 (270 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (231 mg) を得た。

Rf = 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例 21

3-[2-シクロヘキシルメトキシ-3-(N, N-ジメチルスルファモイル

) アミノ-1, 1'-ビフェニル-5-イル] プロピオン酸 (化合物番号 20)

(工程 1-1) 3-[2-シクロヘキシルメトキシ-3-(N, N-ジメチルスルファモイル) アミノ-1, 1'-ビフェニル-5-イル] プロピオン酸メチル (中間体 25) の合成

実施例 15 工程 1-1 に記載の手順に従って中間体 20 (410 mg)、ジメチルスルファモイルクロリド (0.48 ml、アルドリッチ社製) 及び N, N-ジメチルアミノピリジン (275 mg、東京化成社製) をピリジン (5.0 ml) 溶媒中反応させ処理することにより標記化合物 (290 mg) を得た。(但し、反応は氷冷下 0.5 時間、室温で 48 時間行った。)

(工程 a) 3-[2-シクロヘキシルメトキシ-3-(N, N-ジメチルスルファモイル) アミノ-1, 1'-ビフェニル-5-イル] プロピオン酸 (化合物番号 21) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 25 (280 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (248 mg) を得た。

Rf = 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例 22

3-(3-カルバモイルアミノ-2-シクロヘキシルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) プロピオン酸 (化合物番号 22)

(工程 1-2) 3-(3-カルバモイルアミノ-2-シクロヘキシルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) プロピオン酸メチル (中間体 26) の合成
中間体 20 (410 mg) の酢酸 (5 ml) - 精製水 (1 ml) 混合溶液にシアン酸カリウム (180 mg、和光純薬社製) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合液を氷を入れた水 (50 ml) に注ぎイソプロピルエーテル (150 ml x 2) で抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を乾燥後減圧下に溶媒留去し標記化合物 (367 mg) を得た。

(工程 a) 3-(3-カルバモイルアミノ-2-シクロヘキシルメトキシ-1

1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸(化合物番号22)の合成

実施例1工程aに記載の手順に従って中間体26(350mg)を反応させ処理することにより標記化合物(293mg)を得た。

Rf=0.37(アセトニトリル:酢酸:水=100:2:1)

実施例23

3-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-メトキシ-1,1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸(化合物番号23)

(工程c-1)4-シクロヘキシルメトキシ-3-ヨード-5-メトキシベンズアルデヒド(中間体27)の合成

実施例1工程c-1に記載の手順に従って5-ヨードバニリン(556mg、アルドリッチ社製)、プロモメチルシクロヘキサン(1.77g)および無水炭酸カリウム(1.38g)を反応させ処理することにより標記化合物(749mg)を得た。

(工程i)4-シクロヘキシルメトキシ-5-メトキシ-3-フェニルベンズアルデヒド(中間体28)の合成

トルエン(5ml)に中間体27(749mg)、フェニルほう酸(1.22g、東京化成社製)、炭酸カリウム(1.38g)およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(462mg、東京化成社製)を加え、アルゴン雰囲気下100℃で12時間攪拌した。反応液を放冷後水(50ml)を加え、酢酸エチル(50ml x 3)で抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し乾燥した。減圧下に溶媒を留去し残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し標記化合物(650mg)を得た。

(工程h)3-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-メトキシ-1,1'-ビフェニル-5-イル)アクリル酸エチル(中間体29)の合成

1,2-ジメトキシエタン(10ml)にアルゴン雰囲気下0℃でジエチルホスホノ酢酸エチル(896mg、東京化成社製)および水素化ナトリウム(16

0 mg)を加え攪拌した。水素の発生が止まったら中間体28(650 mg)を加え室温で1時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄後乾燥し減圧下に溶媒を留去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し標記化合物(785 mg)を得た。

(工程g) 3-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸エチル(中間体30)の合成

エタノール(5 ml)に中間体29(785 mg)および10%パラジウムカーボン粉末(50 mg、メルク社製)を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。反応液を濾過し減圧下溶媒を留去し標記化合物(753 mg)を得た。

(工程a) 3-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸(化合物番号23)の合成

実施例1工程aに記載の手順に従って中間体30(753 mg)を反応させ処理することにより標記化合物(668 mg)を得た。

Rf=0.53(クロロホルム:メタノール=10:1)

実施例24

3-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸(化合物番号24)

(工程c-2) 3-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸メチル(中間体31)の合成

実施例1工程dに記載の手順に従って化合物23(334 mg)、ピリジン(7 ml)、濃塩酸(7 ml)および塩化チオニル(238 mg)を反応させ処理することにより標記化合物(151 mg)を得た。

(工程a) 3-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸(化合物番号24)の合成

実施例1工程aに記載の手順に従って中間体31(151 mg)を反応させ処理することにより標記化合物(120 mg)を得た。

Rf=0.38(クロロホルム:メタノール=10:1)

実施例 25

3-(2-シクロヘキシルメトキシ-4'-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸(化合物番号25)

(工程c-1) 3-ブロモ-4-シクロヘキシルメトキシベンズアルデヒド(中間体32)の合成

実施例1工程c-1に記載の手順に従って3-ブロモ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド〔1.51g、3-ブロモ-p-アニスアルデヒド(アルドリッチ社製)から実施例1工程dに記載のピリジン塩酸錯体を用いて調製した〕、ブロモメチルシクロヘキサン(3.34g)および無水炭酸カリウム(2.61g)を反応させ処理することにより標記化合物(1.97g)を得た。

(工程i) 3-(4'-ベンジルオキシフェニル)-4-シクロヘキシルメトキシベンズアルデヒド(中間体33)の合成

実施例23工程iに記載の手順に従って中間体32(1.76g)、4-ベンジルオキシフェニルほう酸〔6.75g、4-ブロモフェノール(東京化成社製)とベンジルクロリド(東京化成社製)から実施例1工程c-1に記載の手順に従って4-ベンジルオキシブロモベンゼンを調製し、これを文献〔佐藤(Y. Satho)ら、シンセシス(SYNTHESIS)1994年、1146頁〕に記載の方法を用いて調製した〕、無水炭酸カリウム(4.09g)およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(342mg)を反応させ処理することにより標記化合物(2.30g)を得た。

(工程h) 3-(4'-ベンジルオキシ-2-シクロヘキシルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)アクリル酸メチル(中間体34)の合成

実施例23工程hに記載の手順に従って中間体33(2.30g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル(1.99g)および28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液(1.75ml、和光純薬社製)を反応させ処理することにより標記化合物(1.45g)を得た。但し、溶媒にメタノールを用いた。

(工程g) 3-(2-シクロヘキシルメトキシ-4'-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸メチル(中間体35)の合成

実施例 2 3 工程 g に記載の手順に従って水素雰囲気下、中間体 3 4 (1. 4 5 g) および 1 0 % パラジウムカーボン粉末 (3 0 0 m g) を反応させ処理することにより標記化合物 (1. 1 3 g) を得た。但し、溶媒はメタノールで行った。

(工程 a) 3 - (2 - シクロヘキシルメトキシ - 4' - ヒドロキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) プロピオン酸 (化合物番号 2 5) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 3 5 (1. 1 3 g) を反応させ処理することにより標記化合物 (1. 0 9 g) を得た。

R f = 0. 3 6 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1)

実施例 2 6

3 - (2 - シクロヘキシルメトキシ - 4' - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) プロピオン酸 (化合物番号 2 6)

(工程 i) 3 - (4' - メトキシフェニル) - 4 - シクロヘキシルメトキシベンズアルデヒド (中間体 3 6) の合成

実施例 2 3 工程 i に記載の手順に従って中間体 3 2 (2. 0 0 g)、4 - メトキシフェニルほう酸 (5 0 0 m g、アルドリッチ社製)、無水炭酸カリウム (4 6 4 m g) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (3 9 m g) を反応させ処理することにより標記化合物 (2 1 8 m g) を得た。

(工程 h) 3 - (2 - シクロヘキシルメトキシ - 4' - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) アクリル酸メチル (中間体 3 7) の合成

実施例 2 3 工程 h に記載の手順に従って中間体 3 6 (2 1 8 m g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル (2 2 6 m g) および 2 8 % ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (0. 2 1 m l) を反応させ処理することにより標記化合物 (2 4 5 m g) を得た。但し、溶媒にメタノールを用いた。

(工程 g) 3 - (2 - シクロヘキシルメトキシ - 4' - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) プロピオン酸メチル (中間体 3 8) の合成

実施例 2 3 工程 g に記載の手順に従って中間体 3 8 (2 4 5 m g)、ギ酸アンモニウム (1 6 3 m g、和光純薬社製) および 1 0 % パラジウムカーボン粉末 (

25 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (238 mg) を得た。

(工程 a) 3-(2-シクロヘキシルメトキシ-4'-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) プロピオン酸 (化合物番号 26) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 38 (238 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (229 mg) を得た。

Rf = 0.56 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例 27

3-(2-シクロヘキシルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) プロピオン酸アミド (化合物番号 27)

(工程 b-1) 3-(2-シクロヘキシルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) プロピオン酸アミド (化合物番号 27) の合成

化合物 7 (400 mg) のトルエン (4 ml) 溶液に N, N-ジメチルホルムアミド (1 滴) 及び塩化チオニル (0.35 ml) を加え、1 時間加熱還流した。反応混合液を減圧下濃縮後、トルエン (2 ml) を加え減圧下共沸乾固した (2 回)。25% アンモニア水 (5.0 ml) に残渣のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を氷冷下滴下し、1 時間攪拌した。反応混合液に酢酸エチル (200 ml) を加え、飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を乾燥後減圧下に溶媒留去し標記化合物 (391 mg) を得た。

Rf = 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例 28

4-(2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸 (化合物番号 28)

(工程 f) 4-(2-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)-4-オキソ酪酸メチル (中間体 39) の合成

塩化アルミニウム (2.68 g、純度 99.99%、アルドリッチ社製) を懸濁した塩化メチレン (50 ml) 溶液を 0°C で攪拌した。これに 3-カルボメト

キシプロピオニルクロリド (3.01 g、アルドリッチ社製) の塩化メチレン (5 ml) 溶液を加え、0℃で10分攪拌した。これに2-メトキシビフェニル (2.00 g、アルドリッチ社製) の塩化メチレン (20 ml) 溶液を20分かけて滴下し、0℃で30分その後室温に戻し3時間攪拌した。反応液を氷冷した3規定塩酸水 (150 ml) に注ぎ激しく攪拌後塩化メチレン (50 ml x 3) で抽出した。有機層を水、飽和重曹水、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥し減圧下に溶媒を留去し標記化合物 (2.81 g) を得た。

(工程 e) 4-(2-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸メチル (中間体 40) の合成

塩化メチレン、メタノールの1:2混合溶媒 (30 ml) に中間体 39 (2.02 g)、濃塩酸4滴および10%パラジウムカーボン粉末 (1.01 g) を加え、系内を水素置換し室温で終夜攪拌した。反応液を濾過し、溶媒を減圧下留去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 12:1) で精製し標記化合物 (1.82 g) を得た。

(工程 c-2) 4-(2-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸メチル (中間体 41) の合成

実施例1工程 d に記載の手順に従って中間体 40 (603 mg)、ピリジン (10 ml)、濃塩酸 (10 ml)、メタノール (5 ml) および塩化チオニル (505 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (389 mg) を得た。

(工程 c-1) 4-(2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸メチル (中間体 42) の合成

実施例1工程 c-1 に記載の手順に従って中間体 41 (300 mg)、ヨウ化ブタン (404 mg) および無水炭酸カリウム (277 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (344 mg) を得た。

(工程 a) 4-(2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸 (化合物 28) の合成

実施例1工程 a に記載の手順に従って中間体 42 (285 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (175 mg) を得た。

Rf = 0.38 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1)

実施例 29

4 - (2 - イソブトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 (化合物番号 29)

(工程 c - 1) 4 - (2 - イソブトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸メチル (中間体 43) の合成

実施例 1 工程 c - 1 に記載の手順に従って中間体 41 (540 mg)、イソブチルプロマイド (1.37 g) および無水炭酸カリウム (1.38 g) を反応させ処理することにより標記化合物 (585 mg) を得た。

(工程 a) 4 - (2 - イソブトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 (化合物番号 29) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 43 (585 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (561 mg) を得た。

Rf = 0.38 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1)

実施例 30

4 - {2 - (1 - メチルプロポキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル} 酪酸 (化合物番号 30)

(工程 c - 1) 4 - {2 - (1 - メチルプロポキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル} 酪酸メチル (中間体 44) の合成

実施例 1 工程 c - 1 に記載の手順に従って中間体 41 (250 mg)、2 - ヨードブタン (1.84 g、東京化成社製) および無水炭酸カリウム (690 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (140 mg) を得た。

(工程 a) 4 - {2 - (1 - メチルプロポキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル} 酪酸 (化合物番号 30) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 44 (140 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (123 mg) を得た。

R_f = 0.37 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1)

実施例 3 1

4 - (2 - ペンチルオキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 (化合物番号 3 1)

(工程 c - 1) 4 - (2 - ペンチルオキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸メチル (中間体 4 5) の合成

実施例 1 工程 c - 1 に記載の手順に従って中間体 4 1 (270 mg)、ヨウ化ペンタン (910 mg) および無水炭酸カリウム (680 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (340 mg) を得た。

(工程 a) 4 - (2 - ペンチルオキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 (化合物番号 3 1) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 4 5 (340 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (251 mg) を得た。

R_f = 0.38 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1)

実施例 3 2

4 - (2 - (1 - メチルブトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 (化合物番号 3 2)

(工程 c - 1) 4 - (2 - (1 - メチルブトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸メチル (中間体 4 6) の合成

実施例 1 工程 c - 1 に記載の手順に従って中間体 4 1 (540 mg)、2 - ブロモペンタン (1.51 g、東京化成社製) および無水炭酸カリウム (1.38 g) を反応させ処理することにより標記化合物 (464 mg) を得た。

(工程 a) 4 - (2 - (1 - メチルブトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 (化合物番号 3 2) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 4 8 (454 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (434 mg) を得た。

R f = 0.38 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1)

実施例 3 3

4 - { 2 - (2 - メチルブトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル } 酪酸
(化合物番号 3 3)

(工程 c - 1) 4 - { 2 - (2 - メチルブトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル } 酪酸メチル (中間体 4 7) の合成

実施例 1 工程 c - 1 に記載の手順に従って中間体 4 1 (503 mg)、水素化ナトリウム (75.0 mg) および 2 - メチル - 1 - (p - トルエンスルホニル) ブタン (528 mg、ピリジン中で 2 - メチル - 1 - ブタノール (東京化成社製) と p - トルエンスルホニルクロリドより調製した) を反応させ処理することにより標記化合物 (495 mg) を得た。

(工程 a) 4 - { 2 - (2 - メチルブトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル } 酪酸 (化合物番号 3 3) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 4 7 (495 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (455 mg) を得た。

R f = 0.36 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1)

実施例 3 4

4 - (2 - イソペンチルオキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 (化合物番号 3 4)

(工程 c - 1) 4 - (2 - イソペンチルオキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸メチル (中間体 4 8) の合成

実施例 1 工程 c - 1 に記載の手順に従って中間体 4 1 (540 mg)、1 - ブロモ - 3 - メチルブタン (1.51 g、東京化成社製) および無水炭酸カリウム (1.38 g) を反応させ処理することにより標記化合物 (680 mg) を得た。

(工程 a) 4 - (2 - イソペンチルオキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 (化合物番号 3 4) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 4 8 (670 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (642 mg) を得た。

Rf = 0.35 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1)

実施例 3 5

4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 (化合物番号 3 5)

(工程 c - 2) 4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸メチル (中間体 4 9) の合成

実施例 4 工程 c - 2 に記載の手順に従って中間体 4 1 (1.00 g)、シクロペンチルアルコール (1.59 g)、トリフェニルホスフィン (4.85 g) およびアゾジカルボン酸ジエチル (3.22 g) を反応させ処理することにより標記化合物 (900 mg) を得た。

(工程 a) 4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 (化合物番号 3 5) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 4 9 (900 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (781 mg) を得た。

Rf = 0.37 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1)

実施例 3 6

4 - (2 - シクロヘキシルオキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 (化合物番号 3 6)

(工程 c - 2) 4 - (2 - シクロヘキシルオキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸メチル (中間体 5 0) の合成

実施例 4 工程 c - 2 に記載の手順に従って中間体 4 1 (1.04 g)、シクロヘキシルアルコール (1.92 g)、トリフェニルホスフィン (5.05 g) およびアゾジカルボン酸ジエチル (3.35 g) を反応させ処理することにより標記化合物 (630 mg) を得た。

(工程 a) 4-(2-シクロヘキシルオキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸 (化合物番号 36) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 50 (630 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (514 mg) を得た。

Rf = 0.38 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1)

実施例 37

4-(2-シクロペンチルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸 (化合物番号 37)

(工程 c-1) 4-(2-シクロペンチルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸メチル (中間体 51) の合成

実施例 1 工程 c-1 に記載の手順に従って中間体 41 (270 mg)、水素化ナトリウム (52.0 mg、60% a b t. i n o i l) およびシクロペンチルメチル-p-トルエンスルホナート (355 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (140 mg) を得た。

(工程 a) 4-(2-シクロペンチルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸 (化合物番号 37) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 51 (140 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (124 mg) を得た。

Rf = 0.38 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1)

実施例 38

4-(2-シクロヘキシルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸 (化合物番号 38)

(工程 c-1) 4-(2-シクロヘキシルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸メチル (中間体 52) の合成

実施例 1 工程 c-1 に記載の手順に従って中間体 41 (250 mg)、プロモメチルシクロヘキサン (885 mg) および無水炭酸カリウム (690 mg) を

反応させ処理することにより標記化合物 (336 mg) を得た。

(工程 a) 4-(2-(2-シクロヘキシルメトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸 (化合物番号 38) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 52 (336 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (291 mg) を得た。

Rf = 0.38 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1)

実施例 39

4-[2-(4-ヒドロキシブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル] 酪酸 (化合物番号 39)

(工程 c-1) 4-[2-(4-アセチルオキシブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル] 酪酸メチル (中間体 53) の合成

実施例 1 工程 c-1 に記載の手順に従って中間体 41 (1.08 g)、酢酸-4-プロモブチル (3.90 g、アルドリッチ社製) および無水炭酸カリウム (2.76 g) を反応させ処理することにより標記化合物 (1.53 g) を得た。

(工程 a) 4-[2-(4-ヒドロキシブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル] 酪酸 (化合物番号 39) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 53 (1.98 g) を反応させ処理することにより標記化合物 (1.18 g) を得た。

Rf = 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例 40

4-[2-(3-ヒドロキシブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル] 酪酸 (化合物番号 40)

(工程 c-1) 4-[2-(3-アセチルオキシブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル] 酪酸メチル (中間体 54) の合成

実施例 1 工程 c-1 に記載の手順に従って中間体 41 (454 mg)、水素化ナトリウム (67.2 mg、60% a b t. i n o i l) および 3-アセチ

ルオキシ-1-メシチレンスルホニルブタン (528 mg、ピリジン中で1, 3-ブタンジオール (東京化成社製) および2-メシチレンスルホニルクロリド (東京化成社製) から3-ヒドロキシ-1-メシチレンスルホニルブタンを調製し、更にこれをピリジン中で無水酢酸と反応させることにより得た) を反応させ処理することにより標記化合物 (482 mg) を得た。

(工程 a) 4-〔2-(3-ヒドロキシブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル〕 酪酸 (化合物番号 40) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 54 (480 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (402 mg) を得た。

Rf = 0.49 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例 4 1

4-〔2-(2-ヒドロキシブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル〕 酪酸 (化合物番号 41)

(工程 c-3) 4-〔2-(2-ヒドロキシブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル〕 酪酸メチル (中間体 55) の合成

実施例 8 工程 c-3 に記載の手順に従って中間体 41 (1.35 g)、トリエチルアミン (2.5 ml) および1, 2-ブチレンオキシド (720 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (188 mg) を得た。

(工程 a) 4-〔2-(2-ヒドロキシブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル〕 酪酸 (化合物番号 41) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 55 (188 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (180 mg) を得た。

Rf = 0.48 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例 4 2

4-〔2-(2-ヒドロキシブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル〕 酪酸の光学活性体 (化合物番号 42)

(工程 p) 4-〔2-(2-ヒドロキシブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル〕 酪酸メチルの光学活性体 (中間体 56) の HPLC 分取

実施例 9 工程 p に記載の手順に従って中間体 55 (500 mg) から標記化合物 (136 mg) を得た。

光学純度 98.3% ee。分取条件: CHIRALCEL OD (2 cm × 25 cm) カラム、カラム温度 35℃、254 nm における UV 吸収でモニター、溶媒ヘキサン: エタノール = 3.8 : 0.2、流速 4.0 ml/分、リテンションタイム 15.7 分。

(工程 a) 4-〔2-(2-ヒドロキシブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル〕 酪酸の光学活性体 (化合物番号 42) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 56 (136 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (128 mg) を得た。

分析条件: CHIRALCEL AD (0.46 cm × 25 cm) カラム、カラム温度 35℃、254 nm における UV 吸収でモニター、溶媒ヘキサン: エタノール: トリフルオロ酢酸 = 85 : 15 : 0.1、流速 0.5 ml/分、リテンションタイム 16.0 分。光学純度 98.3% ee。

Rf = 0.48 (クロロホルム: メタノール = 10 : 1)

実施例 43

4-〔2-(2-ヒドロキシブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル〕 酪酸の光学活性体 (化合物番号 43)

(工程 p) 4-〔2-(2-ヒドロキシブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル〕 酪酸メチルの光学活性体 (中間体 57) の HPLC 分取

実施例 9 工程 p に記載の手順に従って中間体 55 (500 mg) から標記化合物 (138 mg) を得た。

光学純度 94.2% ee。分取条件: CHIRALCEL OD (2 cm × 25 cm) カラム、カラム温度 35℃、254 nm における UV 吸収でモニター、溶媒ヘキサン: エタノール = 3.8 : 0.2、流速 4.0 ml/分、リテンシ

ンタイム 17.9 分。

(工程 a) 4-〔2-(2-ヒドロキシブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル〕酪酸の光学活性体 (化合物番号 43) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 57 (138 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (129 mg) を得た。

分析条件: CHIRALCEL AD (0.46 cm × 25 cm) カラム、カラム温度 35°C、254 nm における UV 吸収でモニター、溶媒ヘキサン:エタノール:トリフルオロ酢酸 = 85:15:0.1、流速 0.5 ml/分、リテンションタイム 14.6 分。光学純度 95.8% ee。

Rf = 0.48 (クロロホルム:メタノール = 10:1)

実施例 44

4-(2-カルボキシメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)酪酸 (化合物番号 44)

(工程 c-1) 4-(2-メトキシカルボニルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)酪酸メチル (中間体 58) の合成

実施例 1 工程 c-1 に記載の手順に従って中間体 41 (400 mg)、プロモ酢酸メチル (1.13 g、東京化成社製) および無水炭酸カリウム (1.03 g) を反応させ処理することにより標記化合物 (399 mg) を得た。

(工程 a) 4-(2-カルボキシメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)酪酸 (化合物番号 44) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 58 (399 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (367 mg) を得た。

Rf = 0.49 (アセトニトリル:酢酸:水 = 100:2:1)

実施例 45

4-〔2-(2-カルボキシエトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル〕酪酸 (化合物番号 45)

(工程 c-4) 4-[2-(2-シアノエトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル] 酪酸メチル (中間体 59) の合成

アクリロニトリル (4 ml、東京化成社製) に中間体 41 (500 mg) および水酸化銅 (10.0 mg、関東化学社製) を加え還流した。4 時間後にトリエチルアミン 4 滴、8 時間後にトルエン (5 ml) を追加し、24 時間還流した。放冷後アクリロニトリルを減圧下留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) で精製し標記化合物 (206 mg) を得た。

(工程 a) 4-[2-(2-カルボキシエトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル] 酪酸 (化合物番号 45) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 59 (206 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (203 mg) を得た。

Rf = 0.21 (クロロホルム: メタノール = 10:1)

実施例 46

4-[2-(3-カルボキシプロポキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル] 酪酸 (化合物番号 46)

(工程 c-1) 4-[2-(3-エトキシカルボニルプロポキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル] 酪酸メチル (中間体 60) の合成

実施例 1 工程 c-1 に記載の手順に従って中間体 41 (400 mg)、4-ブロモ酪酸エチル (1.44 g、アルドリッチ社製) および無水炭酸カリウム (1.03 g) を反応させ処理することにより標記化合物 (541 mg) を得た。

(工程 a) 4-[2-(3-カルボキシプロポキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル] 酪酸 (化合物番号 46) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 60 (531 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (312 mg) を得た。

Rf = 0.33 (クロロホルム: メタノール = 10:1)

実施例 4 7

4 - (2 - カルバモイルメトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 (化合物番号 4 7)

(工程 c - 1) 4 - (2 - カルバモイルメトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸メチル (中間体 6 1) の合成

実施例 1 工程 c - 1 に記載の手順に従って中間体 4 1 (5 4 0 m g)、2 - ブロモアセトアミド (1. 3 8 g) および無水炭酸カリウム (4 1 5 m g) を反応させ処理することにより標記化合物 (5 6 8 m g) を得た。

(工程 a) 4 - (2 - カルバモイルメトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 (化合物番号 4 7) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 6 1 (2 7 4 m g) を精製水 (4 m l) およびテトラヒドロフラン (1 0 m l) 混合溶液中、トリエチルアミン (2. 0 m l) と反応させ処理することにより標記化合物 (1 1 7 m g) を得た。但し、反応は室温で 1 0 日間行った。

R f = 0. 3 6 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1)

実施例 4 8

4 - [2 - (N, N - ジメチルカルバモイルメトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル] 酪酸 (化合物番号 4 8)

(工程 c - 1) 4 - [2 - (N, N - ジメチルカルバモイルメトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル] 酪酸メチル (中間体 6 2) の合成

実施例 1 工程 c - 1 に記載の手順に従って中間体 4 1 (3 5 0 m g)、2 - クロロ - N, N - ジメチルアセトアミド (4 7 2 m g、メルク社製) および無水炭酸カリウム (5 3 6 m g) を反応させ処理することにより標記化合物 (4 5 5 m g) を得た。

(工程 a) 4 - [2 - (N, N - ジメチルカルバモイルメトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル] 酪酸 (化合物番号 4 8) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 6 2 (4 5 5 m g) を精製水 (2

m l) およびテトラヒドロフラン (10 m l) 混合溶液中、トリエチルアミン (2.0 m l) と反応させ処理することにより標記化合物 (366 m g) を得た。但し、反応は室温で10日間行った。

R f = 0.60 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例 49

4 - [2 - (N, N - ジエチルカルバモイルメトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル] 酪酸 (化合物番号 49)

(工程 c - 1) 4 - [2 - (N, N - ジエチルカルバモイルメトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル] 酪酸メチル (中間体 63) の合成

実施例 1 工程 c - 1 に記載の手順に従って中間体 41 (354 m g)、2 - クロロ - N, N - ジエチルアセトアミド (581 m g、アルドリッチ社製) および無水炭酸カリウム (536 m g) を反応させ処理することにより標記化合物 (503 m g) を得た。

(工程 a) 4 - [2 - (N, N - ジエチルカルバモイルメトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル] 酪酸 (化合物番号 49) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 63 (503 m g) を精製水 (2 m l) およびテトラヒドロフラン (10 m l) 混合溶液中、トリエチルアミン (2.0 m l) と反応させ処理することにより標記化合物 (344 m g) を得た。但し、反応は室温で10日間行った。

R f = 0.62 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例 50

4 - (2 - プトキシ - 3 - ニトロ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 (化合物番号 50)

(工程 n) 4 - (2 - プトキシ - 3 - ニトロ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸メチル (中間体 64) の合成

実施例 1 4 工程 n に記載の手順に従って中間体 42 (652 m g) を反応させ

処理することにより標記化合物（534mg）を得た。

（工程a）4-（2-ブトキシ-3-ニトロ-1, 1'-ビフェニル-5-イル）酪酸（化合物番号50）の合成

実施例1工程aに記載の手順に従って中間体64（310mg）を反応させ処理することにより標記化合物（272mg）を得た。

Rf=0.62（クロロホルム：メタノール=10：1）

実施例51

4-（2-ブトキシ-3-ホルミルアミノ-1, 1'-ビフェニル-5-イル）酪酸（化合物番号51）

（工程m）4-（3-アミノ-2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル）酪酸メチル（中間体65）の合成

実施例15工程mに記載の手順に従って中間体64（1.59g）を反応させ処理することにより標記化合物（1.45g）を得た。

（工程1-1）4-（2-ブトキシ-3-ホルミルアミノ-1, 1'-ビフェニル-5-イル）酪酸メチル（中間体66）の合成

実施例15工程1-1に記載の手順に従って中間体65（380mg）とあらかじめ混合した99%ギ酸（1.0ml）-無水酢酸（0.32ml）を反応させ処理することにより標記化合物（376mg）を得た。

（工程a）4-（2-ブトキシ-3-ホルミルアミノ-1, 1'-ビフェニル-5-イル）酪酸（化合物番号51）の合成

実施例1工程aに記載の手順に従って中間体66（360mg）を反応させ処理することにより標記化合物（345mg）を得た。

Rf=0.50（クロロホルム：メタノール=10：1）

実施例52

4-（3-アセチルアミノ-2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル）酪酸（化合物番号52）

(工程 1-1) 4-(3-アセチルアミノ-2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸メチル (中間体 67) の合成

実施例 15 工程 1-1 に記載の手順に従って中間体 65 (1.45 g) 及び無水酢酸 (1.20 ml) を反応させ処理することにより標記化合物 (1.50 g) を得た。

(工程 a) 4-(3-アセチルアミノ-2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸 (化合物番号 52) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 67 (1.50 g) を反応させ処理することにより標記化合物 (1.27 g) を得た。

Rf = 0.55 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例 53

4-(2-ブトキシ-3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸 (化合物番号 53)

(工程 1-1) 4-(2-ブトキシ-3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸メチル (中間体 68) の合成

実施例 15 工程 1-1 に記載の手順に従って中間体 65 (380 mg) 及びメチルスルホニルクロリド (0.13 ml) をピリジン (3.0 ml) 溶媒中反応させ処理することにより標記化合物 (420 mg) を得た。(但し、反応は氷冷下 0.5 時間、室温で 1 時間行った。)

(工程 a) 4-(2-ブトキシ-3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸 (化合物番号 53) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 68 (405 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (370 mg) を得た。

Rf = 0.55 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例 54

4-(2-ブトキシ-3-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸

(化合物番号 54)

(工程 k) 2-メトキシメトキシ-3-メトキシビフェニル (中間体 69) の合成

無水THF (30 ml) に2-メトキシメトキシアニソール (5.23 g、2-メトキシフェノール (東京化成社製)、クロロメチルメチルエーテル (東京化成社製) および無水炭酸カリウムから実施例 1 工程 c-1 に記載の手順に従って調製した) を加え、アルゴン雰囲気下 -78°C で攪拌した。これに 1.6 モル濃度の n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (21.4 ml、和光純薬社製) を加え 1 時間攪拌した。これを徐々に室温に戻し 30 分攪拌した。これに 0.5 モル濃度の塩化亜鉛の THF 溶液 (62.0 ml、アルドリッチ社製) を加え、室温で 80 分攪拌した。これにヨードベンゼン (6.34 g、東京化成社製) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (1.79 g) を溶かした無水 THF 溶液 (10 ml) を加え、遮光して 16 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸水 (100 ml) に注ぎ、酢酸エチル (100 ml x 3) で抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し減圧下に溶媒を留去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し標記化合物 (5.76 g) を得た。

(工程 j) 2-ヒドロキシ-3-メトキシビフェニル (中間体 70) の合成

ジオキサン (10 ml) に中間体 69 (1.05 g) および 85% リン酸水溶液 (1 ml、和光純薬社製) を加え還流した。反応液を放冷後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄後乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) で精製し標記化合物 (792 mg) を得た。

(工程 c-1) 2-ブトキシ-3-メトキシビフェニル (中間体 71) の合成

実施例 1 工程 c-1 に記載の手順に従って中間体 70 (792 mg)、1-ヨードブタン (3.64 g) および無水炭酸カリウム (2.73 g) を反応させ処理することにより標記化合物 (957 mg) を得た。

(工程 f) 4-(2-ブトキシ-3-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-

イル) - 4 - オキソ酪酸メチル (中間体 7 2) の合成

実施例 2 8 工程 f に記載の手順に従って中間体 7 1 (9 4 0 m g)、塩化アルミニウム (9 7 8 m g) および 3 - カルボメトキシプロピオニルクロリド (1. 1 0 g) を反応させ処理することにより標記化合物 (5 1 6 m g) を得た。

(工程 e) 4 - (2 - ブトキシ - 3 - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸メチル (中間体 7 3) の合成

実施例 2 8 工程 e に記載の手順に従って中間体 7 2 (5 1 6 m g)、濃塩酸 (0. 2 m l) および 1 0 % パラジウムカーボン粉末 (2 5 5 m g) を反応させ処理することにより標記化合物 (3 0 3 m g) を得た。

(工程 a) 4 - (2 - ブトキシ - 3 - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 (化合物番号 5 4) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 7 3 (3 0 3 m g) を反応させ処理することにより標記化合物 (2 7 2 m g) を得た。

R f = 0. 5 2 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1)

実施例 5 5

4 - (2 - ブトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸アミド (化合物番号 5 5)

(工程 b - 1) 4 - (2 - ブトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸アミド (化合物番号 5 5) の合成

実施例 2 7 工程 b - 1 に記載の手順に従って化合物 2 8 (4 0 0 m g)、塩化チオニル (0. 3 9 m l) および 2 5 % アンモニア水 (2. 0 m l) を反応させ処理することにより標記化合物 (3 4 5 m g) を得た。

R f = 0. 5 8 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1)

実施例 5 6

4 - (2 - カルバモイルメトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸アミド (化合物番号 5 6)

(工程 b-1) 4-(2-カルバモイルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸アミド (化合物番号 56) の合成

実施例 27 工程 b-1 に記載の手順に従って化合物 44 (630 mg)、塩化チオニル (1.00 g) および 25% アンモニア水 (20 ml) を反応させ処理することにより標記化合物 (454 mg) を得た。

Rf = 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例 57

4-[2-(3-カルバモイルプロポキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル] 酪酸アミド (化合物番号 57)

(工程 b-1) 4-[2-(3-カルバモイルプロポキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル] 酪酸アミド (化合物番号 57) の合成

実施例 27 工程 b-1 に記載の手順に従って化合物 46 (450 mg) と塩化チオニル (595 mg) および 25% アンモニア水 (10 ml) を反応させ処理することにより標記化合物 (248 mg) を得た。

Rf = 0.37 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例 58

4-[2-(4-クロロブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル] 酪酸 (化合物番号 58)

(工程 c-1) 4-[2-(4-クロロブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル] 酪酸メチル (中間体 74) の合成

実施例 1 工程 c-1 に記載の手順に従って中間体 41 (270 mg)、1, 4-ジクロロブタン (1.14 g、東京化成社製) および無水炭酸カリウム (1.00 g) を反応させ処理することにより標記化合物 (302 mg) を得た。

(工程 a) 4-[2-(4-クロロブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル] 酪酸 (化合物番号 58) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 74 (302 mg) を反応させ処

WO 99/19291

理することにより標記化合物 (290 mg) を得た。

$R_f = 0.43$ (クロロホルム : メタノール = 20 : 1)

実施例 59

4-〔2-(3-クロロブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル〕酪酸
(化合物番号 59)

(工程 c-1) 4-〔2-(3-クロロブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル〕酪酸メチル (中間体 75) の合成

実施例 1 工程 c-1 に記載の手順に従って中間体 41 (270 mg)、1, 3-ジクロロブタン (1.12 g、東京化成社製) および無水炭酸カリウム (1.00 g) を反応させ処理することにより標記化合物 (183 mg) を得た。

(工程 a) 4-〔2-(3-クロロブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル〕酪酸 (化合物番号 59) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 75 (183 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (175 mg) を得た。

$R_f = 0.42$ (クロロホルム : メタノール = 20 : 1)

実施例 60

4-〔2-(4-ブロモブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル〕酪酸
(化合物番号 60)

(工程 c-1) 4-〔2-(4-ブロモブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル〕酪酸メチル (中間体 76) の合成

実施例 1 工程 c-1 に記載の手順に従って中間体 41 (270 mg)、1, 4-ジブロモブタン (648 mg、東京化成社製) および無水炭酸カリウム (414 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (325 mg) を得た。

(工程 a) 4-〔2-(4-ブロモブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル〕酪酸 (化合物番号 60) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 76 (325 mg) を反応させ処

理することにより標記化合物 (292 mg) を得た。

$R_f = 0.41$ (クロロホルム : メタノール = 20 : 1)

実施例 6 1

4 - [2 - (4, 4, 4 - トリフルオロプロキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル] 酪酸 (化合物番号 6 1)

(工程 c - 1) 4 - [2 - (4, 4, 4 - トリフルオロプロキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル] 酪酸メチル (中間体 7 7) の合成

実施例 1 工程 c - 1 に記載の手順に従って中間体 4 1 (500 mg)、1 - ヨード - 4, 4, 4 - トリフルオロプロタン (2.20 g、オークウッド社製) および無水炭酸カリウム (1.28 g) を反応させ処理することにより標記化合物 (703 mg) を得た。

(工程 a) 4 - [2 - (4, 4, 4 - トリフルオロプロキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル] 酪酸 (化合物番号 6 1) の合成

実施例 1 工程 a に記載の手順に従って中間体 7 7 (690 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (611 mg) を得た。

$R_f = 0.40$ (クロロホルム : メタノール = 20 : 1)

発明の効果

次に、本発明化合物の薬理作用について述べる。

1. マウス *in vivo* 抗OVA-IgE抗体産生抑制効果

(1) 測定方法

BALB/c 系雌性マウス (7 週令) を 1 群 7 匹、対照群 9 ~ 11 匹として試験に用いた。

インターナショナル・アーキブス・オブ・アレルギー・アンド・アプライド・イムノロジー (International Archives of Allergy and Applied Immunology) 1970 年、39 巻、156 頁に記載の Levin と Vaz の方法に準じて、本発明化合物の Ig

E抗体産生抑制作用を評価した。すなわち、卵白アルブミン (OVA; Sigma社製) 10 μ g を吸着した 4 mg の水酸化アルミニウムゲル (PIERCE社製) をマウスの腹腔内に投与して免疫を行った。被験化合物を 0.5% カルボキシメチルセルロースを含む水に懸濁または溶解し、試験動物に対して、100 mg/kg の投与濃度で免疫直後から 1 日 1 回、5 日間経口的に投与した。また対照群には被験化合物無添加の 0.5% カルボキシメチルセルロースを含む水を同様に投与した。

免疫 14 日後に採血し、インターナショナル・アーキブス・オブ・アレルギー・アンド・アプライド・イムノロジー (International Archives of Allergy and Applied Immunology) 1975 年、48 巻、16 頁に記載の Ovary らの方法に準じて、受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応を行い、産生抗体量を求めた。すなわち、生理食塩水を用いて 2 倍系列に希釈した血清の 0.1 ml を、Wistar 系雄性ラット (8 週令) の背部皮内に注射した。24 時間後に卵白アルブミン 2 mg を含む 0.5% エバンスブルー生理食塩水 1 ml を静脈内投与し、色素侵出血清境界濃度を求めた。

対照品 (1) としてジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティ (J. Am. Chem. Soc.)、1953 年、75 巻、2334 頁に記載の 3-(2-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) プロピオン酸、対照品 (2) としてケミカル アンド ファーマシューティカル ブルティン (Chem. Pharm. Bull.)、1987 年、35 巻、1755 頁に記載の 3-(4'-アリルオキシ-2-ベンジルオキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) プロピオン酸メチル、また対照品 (3)、(4) として米国特許第 5391817 号明細書および特開平 7-223997 号公報記載の (2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル) メトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) カルボン酸 [対照品 (3)] および 3-(3'-カルボキシ-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル) メトキシ-1, 1'-ビフェニル-6-イル

] プロピオン酸 [対照品 (4)] を用いた。

また、以下に示す方法に従い製造したN-エチル-4-(2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸アミドを対照品 (5) として、4-(4-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-3-イル) 酪酸を対照品 (6) として用いた。

N-エチル-4-(2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸アミド [対照品 (5)] の製造法

実施例 27 の工程 b-1 に記載の手順に従って実施例 28 に記載の 4-(2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸 (化合物 28) (1.00 g), 塩化チオニル (0.50 ml) および 33% エチルアミン水溶液 (東京化成社製) 5 ml を反応させ処理することにより標記化合物 (500 mg) を得た。

Mass (FAB+) 340 (MH+)

4-(4-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-3-イル) 酪酸 [対照品 (6)]

] の製造法

(工程 d) 4-(4-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-3-イル) 酪酸メチル (中間体 78) の合成

実施例 1 の工程 d に記載の手順に従って文献 [フィーザー (Fieser) ら、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティ (J. Amer. Chem. Soc.) 1936 年、58 巻、1738 頁] に記載の 4-(4-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-3-イル) 酪酸 (350 mg)、ピリジン (5 ml)、濃塩酸 (5 ml)、メタノール (5 ml) および塩化チオニル (300 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (310 mg) を得た。

Mass (FAB+) 271 (MH+)

(工程 c-1) 4-(4-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-3-イル) 酪酸メチル (中間体 79) の合成

実施例 1 の工程 c-1 に記載の手順に従って中間体 78 (300 mg)、ヨウ化ブタン (404 mg) および無水炭酸カリウム (277 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (333 mg) を得た。

Mass (FAB+) 327 (MH+)

(工程 a) 4-(4-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-3-イル) 酪酸 [対照品 (6)] の合成

実施例 1 の工程 a に記載の手順に従い中間体 79 (320 mg) を反応させ処理することにより標記化合物 (304 mg) を得た。

Mass (FAB+) 313 (MH+)

IgE 抗体産生抑制率は以下の数式により計算して求めた。

$$\text{IgE 抗体産生抑制率 (\%)} = \left[1 - \frac{\text{被験化合物投与群の PCA 力価}}{\text{対照群の PCA 力価}} \right] \times 100$$

(2) 測定結果

測定結果は下記第 2 表に示す通りである。

第 2 表

被験化合物	IgE 抗体産生抑制率 (%)
化合物番号 (01)	72.3
化合物番号 (03)	50.9
化合物番号 (04)	45.5
化合物番号 (07)	62.0
化合物番号 (08)	58.9
化合物番号 (12)	50.8
化合物番号 (15)	64.2
化合物番号 (22)	48.1
化合物番号 (25)	45.5
化合物番号 (28)	44.5
化合物番号 (29)	55.7

化合物番号 (31)	49.8
化合物番号 (44)	71.5
化合物番号 (45)	57.0
化合物番号 (46)	64.6
化合物番号 (47)	65.7
化合物番号 (52)	64.2
化合物番号 (55)	55.7
対照品 (1)	-14.4
対照品 (2)	-11.6
対照品 (3)	-2.8
対照品 (4)	-8.4
対照品 (5)	-2.5
対照品 (6)	7.3

第2表に示した通り、いずれの本発明化合物にも、卵白アルブミンにより感作されたBALB/c系マウスにおけるIgE抗体産生を経口投与で著明に抑制する作用が認められた。また対照とした化合物にはIgE抗体産生抑制作用は認められなかった。

従って、本発明である新規なビフェニル-5-アルカン酸誘導体またはその塩は、IgE抗体産生抑制剤およびIgE抗体に関連するアレルギー性疾患治療および/または予防薬として有用である。具体的には、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎の治療・予防薬として有用であることが確認された。

2. マウス *in vivo* 即時型足浮腫反応の抑制効果

(1) 測定方法

BALB/c系雌性マウス(7週令)を1群5匹、対照群12~14匹として試験に用いた。

本発明化合物の能動感作マウスにおける即時型のアレルギー性足浮腫反応抑制作用は、以下の方法で評価した。

OVA 5 μ g を吸着した 4 mg の水酸化アルミニウムゲルをマウスの腹腔内に投与して免疫を行った。被験化合物を 0.5% カルボキシメチルセルロースを含む水に懸濁または溶解し、試験動物に対して、3～100 mg/kg の投与濃度で免疫直後から 1 日 1 回、5 日間経口的に投与した。また対照群には被験化合物無添加の 0.5% カルボキシメチルセルロースを含む水を同様に投与した。

免疫 10 日後にマウスの後肢足趾に 10 μ g の OVA を注射し、即時型のアレルギー性足浮腫反応を惹起した。なお、対照群を分割し、OVA を注射しアレルギー性足浮腫反応を惹起した群を陽性対照群とし、同様に生理食塩水を注射した群を陰性対照群とした。30 分後、マウス後肢足浮腫容積測定装置（ユニコム社製）を用いて足容積を測定し、反応惹起前の足容積に対する増加率を求めた。

足浮腫反応の抑制率は以下の数式により計算して求めた。

$$\text{足浮腫反応抑制率 (\%)} = \left[1 - \frac{C - B}{A - B} \right] \times 100$$

A : 陽性対照群の足浮腫増加率

B : 陰性対照群の足浮腫増加率

C : 被験化合物投与群の足浮腫増加率

(2) 測定結果

被験化合物（化合物番号 04、07、22、25、28、44、47 および 55）は、卵白アルブミンにより感作された BALB/c マウスにおける即時型のアレルギー性足浮腫反応を 3～100 mg/kg の経口投与で、陽性対照群に比べ有意に抑制した。

従って、本発明である新規なビフェニル-5-アルカン酸誘導体またはその塩は、IgE 抗体によって起こる即時型のアレルギー疾患治療および／または予防

薬として有用である。

3. マウス抗原感作脾臓細胞からのサイトカイン産生に及ぼす作用

(1) 測定方法

予めOVAを吸着した水酸化アルミニウムゲルを10日間隔で2回腹腔に注射して免疫したBALB/c系雌性マウスの脾臓細胞を、固相化した抗マウスCD-3モノクローナル抗体（ファーマンジェン社製）で刺激し、48時間後の培養上清中のインターロイキン（IL）-4とIL-5の産生量を固相酵素免疫測定法（エンドージェン社製）を用いて測定した。被験化合物は培養の始めに1～10 μ g/mlの濃度で添加した。被験化合物を添加しない群を陽性対照群とし、固相化した抗マウスのCD-3モノクローナル抗体刺激を加えない群を陰性対照群とした。

サイトカイン（IL-4およびIL-5）の産生抑制率は以下の数式により計算して求めた。

$$\text{サイトカイン産生の抑制率 (\%)} = \left[1 - \frac{C - B}{A - B} \right] \times 100$$

A：陽性対照群のサイトカイン産生量

B：陰性対照群のサイトカイン産生量

C：被験化合物添加群のサイトカイン産生量

(2) 測定結果

被験化合物（化合物番号01、07、11、17、18、20、22、25、27および28）は、OVA感作マウス脾臓細胞の抗CD-3抗体刺激によるIL-4とIL-5の産生を1～10 μ gの濃度で50%以上抑制した。

ヒトB細胞はIL-4存在下でIgE産生細胞に分化する [Romagnani S. イミューノロジー・ツデイ (Immunol. Today)、第11巻

: 316頁(1990年)] こと、抗IL-4抗体はIgE産生を阻害する[Finkelmannら、アニュアル・レビュー・オブ・免疫ロジー(Ann. Rev. Immunol.)、第8巻: 303頁(1990年)] ことが報告されており、IL-4はIgE抗体産生に必須なサイトカインであることが知られている。一方、IL-5は好酸球の分化と活性化に必須なサイトカインであり[Sandersonら、プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ(Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A)、第83巻: 437頁(1986年)]、アレルギー炎症において重大な役割を演じている好酸球を炎症の場に動員する作用を有していること[Durhamら、ジャーナル・オブ・免疫ロジー(J. Immunol.)、第148巻: 2390頁(1992年)] が知られている。

従って、これらの結果より、先に示した被験化合物によるIgE産生抑制作用は、IL-4産生抑制作用に基づいている可能性が考えられる。また、これら被験化合物は、IL-5の産生抑制作用に基づくアレルギー炎症抑制作用を示す可能性が考えられる。

第1表

化合物 番号	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) : δ (ppm), J (Hz)	MS m/z
中間体 1	2.63 (2H, t, J=7.4), 2.92 (2H, t, J=7.4), 3.67 (3H, s), 5.14 (1H, d, J=1.7), 6.90 (1H, d, J=7.7), 7.07-7.11 (2H, m), 7.34-7.52 (5H, m).	256 (M ⁺)
中間体 2	0.90 (3H, t, J=7.4), 1.33-1.46 (2H, m), 1.63-1.73 (2H, m), 2.64 (2H, t, J=7.4), 2.94 (2H, t, J=7.4), 3.67 (3H, s), 3.93 (2H, t, J=6.3), 6.89 (1H, d, J=8.2), 7.11 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 7.16 (1H, d, J=2.2), 7.27-7.42 (3H, m), 7.51-7.55 (2H, m).	312 (M ⁺)
01	0.90 (3H, t, J=7.4), 1.33-1.47 (2H, m), 1.63-1.73 (2H, m), 2.68 (2H, t, J=7.4), 2.94 (2H, t, J=7.4), 3.93 (2H, t, J=6.3), 6.89 (1H, d, J=8.5), 7.12 (1H, dd, J=8.5, 2.4), 7.17 (1H, d, J=2.4), 7.26-7.42 (3H, m), 7.50-7.55 (2H, m).	298 (M ⁺)
中間体 3	0.92 (6H, d, J=6.9), 1.94-2.05 (1H, m), 2.63 (2H, t, J=7.4), 2.94 (2H, t, J=7.4), 3.67 (3H, s), 3.69 (2H, d, J=6.3), 6.88 (1H, d, J=8.5), 7.11 (1H, dd, J=8.5, 2.4), 7.16 (1H, d, J=2.4), 7.27-7.42 (3H, m), 7.51-7.55 (2H, m)	312 (M ⁺)

0 2	(DMSO-d ₆) : 0. 8 9 (6H, d, J=6. 9) , 1. 8 3-1. 9 8 (1H, m), 2. 5 3 (2H, t , J=7. 4), 2. 8 0 (2H, t, J=7. 4), 3 . 7 1 (2H, d, J=6. 3), 6. 9 6-6. 9 9 (1H, m), 7. 1 3-7. 1 8 (2H, m), 7. 2 7 -7. 4 2 (3H, m), 7. 4 7-7. 5 2 (2H, m) , 1 2. 0 9 (1H, br) .	2 9 8 (M ⁺)
中間体 4	0. 8 7 (3H, t, J=7. 1), 1. 2 3-1. 4 2 (4H, m), 1. 6 4-1. 7 5 (2H, m), 2. 6 3 (2H, t, J=7. 4), 2. 9 3 (2H, t, J= 7. 4), 3. 6 7 (3H, s), 3. 9 2 (2H, t, J=6. 6), 6. 8 9 (1H, d, J=8. 5), 7. 1 1 (1H, dd, J=8. 5, 2. 4), 7. 1 6 (1 H, d, J=2. 4), 7. 2 7-7. 4 2 (3H, m) , 7. 5 1-7. 5 5 (2H, m) .	3 2 6 (M ⁺)
0 3	0. 8 8 (3H, t, J=7. 1), 1. 2 3-1. 4 2 (4H, m), 1. 6 5-1. 7 5 (2H, m), 2. 6 9 (2H, t, J=7. 7), 2. 9 4 (2H, t, J= 7. 7), 3. 9 2 (2H, t, J=6. 6), 6. 9 0 (1H, d, J=8. 5), 7. 1 2 (1H, dd, J= 8. 5, 2. 4), 7. 1 7 (1H, d, J=2. 4), 7. 2 7-7. 4 2 (3H, m), 7. 5 0-7. 5 5 (2H, m) .	3 1 2 (M ⁺)
中間体 5	1. 4 9-1. 8 2 (8H, m), 2. 6 3 (2H, t, J=7. 4), 2. 9 3 (2H, t, J=7. 4), 3. 6 7 (3H, s), 4. 6 7-4. 7 2 (1H, m), 6 . 8 9 (1H, d, J=8. 2), 7. 1 0 (1H, dd , J=8. 2, 2. 2), 7. 1 6 (1H, d, J=2. 2), 7. 2 5-7. 4 0 (3H, m), 7. 4 9-7. 5 3 (2H, m) .	3 2 4 (M ⁺)
0 4	1. 5 2-1. 8 0 (8H, m), 2. 6 9 (2H, t,	3 1 0

	J = 7. 4) , 2. 94 (2H, t, J = 7. 4) , 4. 67-4. 73 (1H, m) , 6. 90 (1H, d, J = 8. 2) , 7. 11 (1H, dd, J = 8. 2, 2. 2) , 7. 17 (1H, d, J = 2. 2) , 7. 28-7. 40 (3H, m) , 7. 50-7. 53 (2H, m) .	(M+)
中間体 6	1. 20-1. 53 (6H, m) , 1. 58-1. 70 (2H, m) , 1. 78-1. 88 (2H, m) , 2. 63 (2H, t, J = 7. 4) , 2. 93 (2H, t, J = 7. 4) , 3. 68 (3H, s) , 4. 09-4. 18 (1H, m) , 6. 91 (1H, d, J = 8. 5) , 7. 09 (1H, dd, J = 8. 5, 2. 5) , 7. 16 (1H, d, J = 2. 5) , 7. 26-7. 41 (3H, m) , 7. 52-7. 56 (2H, m) .	338 (M+)
05	1. 20-1. 54 (6H, m) , 1. 58-1. 70 (2H, m) , 1. 78-1. 88 (2H, m) , 2. 69 (2H, t, J = 7. 4) , 2. 94 (2H, t, J = 7. 4) , 4. 10-4. 18 (1H, m) , 6. 91 (1H, d, J = 8. 5) , 7. 10 (1H, dd, J = 8. 5, 2. 5) , 7. 17 (1H, d, J = 2. 5) , 7. 25-7. 41 (3H, m) , 7. 52-7. 56 (2H, m) .	324 (M+)
中間体 7	1. 19-1. 33 (2H, m) , 1. 49-1. 60 (4H, m) , 1. 69-1. 79 (2H, m) , 2. 22-2. 32 (1H, m) , 2. 64 (2H, t, J = 7. 7) , 2. 93 (2H, t, J = 7. 7) , 3. 67 (3H, s) , 3. 81 (2H, d, J = 6. 8) , 6. 89 (1H, d, J = 8. 5) , 7. 11 (1H, dd, J = 8. 5, 2. 5) , 7. 17 (1H, d, J = 2. 5) , 7. 27-7. 41 (3H, m) , 7. 52-7. 56 (2H, m) .	338 (M+)
06	1. 18-1. 34 (2H, m) , 1. 48-1. 58 (4H, m) , 1. 68-1. 80 (2H, m) , 2. 22	324 (M+)

	- 2. 32 (1H, m), 2. 68 (2H, t, J=7. 4), 2. 95 (2H, t, J=7. 4), 3. 80 (2H, d, J=6. 8), 6. 89 (1H, d, J=8. 2), 7. 12 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 7. 18 (1H, d, J=2. 2), 7. 25-7. 41 (3H, m), 7. 53-7. 56 (2H, m).	
中間体 8	0. 90-1. 30 (5H, m), 1. 60-1. 81 (6H, m), 2. 63 (2H, t, J=7. 4), 2. 93 (2H, t, J=7. 4), 3. 67 (3H, s), 3. 72 (2H, d, J=6. 0), 6. 88 (1H, d, J=8. 2), 7. 11 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 7. 16 (1H, d, J=2. 2), 7. 27-7. 42 (3H, m), 7. 50-7. 55 (2H, m).	3 5 2 (M+)
0 7	(DMSO-d 6) : 0. 90-1. 26 (5H, m), 1. 55-1. 75 (6H, m), 2. 53 (2H, t, J=7. 4), 2. 80 (2H, t, J=7. 4), 3. 74 (2H, d, J=5. 8), 6. 95-7. 00 (1H, m), 7. 12-7. 17 (2H, m), 7. 27-7. 42 (3H, m), 7. 46-7. 51 (2H, m)	3 3 8 (M+)
中間体 9	0. 95 (3H, t, J=7. 4), 1. 45-1. 58 (2H, m), 2. 06 (1H, d, J=3. 6), 2. 64 (2H, t, J=7. 4), 2. 94 (2H, t, J=7. 4), 3. 68 (3H, s), 3. 72-3. 83 (2H, m), 3. 94-4. 02 (1H, m), 6. 91 (1H, d, J=8. 0), 7. 12-7. 17 (2H, m), 7. 29-7. 44 (3H, m), 7. 46-7. 51 (2H, m).	3 2 8 (M+)
0 8	(DMSO-d 6) : 0. 85 (3H, t, J=7. 4), 1. 26-1. 58 (2H, m), 2. 53 (2H, t, J=7. 4), 2. 81 (2H, t, J=7. 4), 3. 56-3. 67 (1H, m), 3. 77-3. 90 (2	3 1 4 (M+)

	H, m), 4.69 (1H, d, J=5.2), 6.98-7.02 (1H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 7.27-7.41 (3H, m), 7.51-7.56 (2H, m), 12.09 (1H, s).	
中間体 10	0.95 (3H, t, J=7.4), 1.45-1.58 (2H, m), 2.06 (1H, d, J=3.6), 2.64 (2H, t, J=7.4), 2.94 (2H, t, J=7.4), 3.68 (3H, s), 3.72-3.83 (2H, m), 3.94-4.02 (1H, m), 6.91 (1H, d, J=8.0), 7.12-7.17 (2H, m), 7.29-7.44 (3H, m), 7.46-7.51 (2H, m).	328 (M+)
09	(DMSO-d6): 0.85 (3H, t, J=7.4), 1.26-1.58 (2H, m), 2.53 (2H, t, J=7.4), 2.81 (2H, t, J=7.4), 3.56-3.67 (1H, m), 3.77-3.90 (2H, m), 4.69 (1H, d, J=5.2), 6.98-7.02 (1H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 7.27-7.41 (3H, m), 7.51-7.56 (2H, m), 12.09 (1H, s).	314 (M+)
中間体 11	0.95 (3H, t, J=7.4), 1.45-1.58 (2H, m), 2.06 (1H, d, J=3.6), 2.64 (2H, t, J=7.4), 2.94 (2H, t, J=7.4), 3.68 (3H, s), 3.72-3.83 (2H, m), 3.94-4.02 (1H, m), 6.91 (1H, d, J=8.0), 7.12-7.17 (2H, m), 7.29-7.44 (3H, m), 7.46-7.51 (2H, m).	328 (M+)
10	(DMSO-d6): 0.85 (3H, t, J=7.4), 1.26-1.58 (2H, m), 2.53 (2H, t, J=7.4), 2.81 (2H, t, J=7.4), 3.56-3.67 (1H, m), 3.77-3.90 (2	314 (M+)

	H, m), 4. 69 (1H, d, J=5. 2), 6. 98 - 7. 02 (1H, m), 7. 13-7. 17 (2H, m), 7. 27-7. 41 (3H, m), 7. 51-7. 56 (2H, m), 12. 09 (1H, s).	
中間体 1 2	1. 01 (3H, t, J=7. 4), 2. 50 (2H, q, J=7. 4), 2. 64 (2H, t, J=7. 4), 2. 95 (2H, t, J=7. 4), 3. 68 (3H, s), 4. 47 (2H, s), 6. 76 (1H, d, J=8. 2), 7. 12 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 7. 19 (1H, d, J=2. 2), 7. 31-7. 45 (3H, m), 7. 52-7. 56 (2H, m).	3 2 6 (M+)
1 1	1. 01 (3H, t, J=7. 4), 2. 50 (2H, q, J=7. 4), 2. 69 (2H, t, J=7. 4), 2. 95 (2H, t, J=7. 4), 4. 47 (2H, s), 6. 76 (1H, d, J=8. 2), 7. 14 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 7. 20 (1H, d, J=2. 2), 7. 32-7. 45 (3H, m), 7. 52-7. 56 (2H, m).	3 1 4 (M+)
中間体 1 3	1. 27 (3H, t, J=7. 1), 2. 63 (2H, t, J=7. 4), 2. 94 (2H, t, J=7. 4), 3. 67 (3H, s), 4. 23 (2H, q, J=7. 1), 4. 56 (2H, s), 6. 80 (1H, d, J=8. 5), 7. 10 (1H, dd, J=8. 5, 2. 4), 7. 19 (1H, d, J=2. 4), 7. 29-7. 44 (3H, m), 7. 57-7. 62 (2H, m).	3 4 2 (M+)
1 2	(DMSO-d ₆): 2. 54 (2H, t, J=7. 4), 2. 80 (2H, t, J=7. 4), 4. 66 (2H, s), 6. 88 (1H, d, J=8. 2), 7. 12-7. 18 (2H, m), 7. 27-7. 43 (3H, m), 7. 53-7. 58 (2H, m).	3 0 0 (M+)
中間体 1 4	2. 65 (2H, t, J=7. 7), 2. 96 (2H, t, J=7. 7), 3. 68 (3H, s), 4. 45 (2H	3 1 4 (MH+)

	, s), 5.47 (1H, br), 6.25 (1H, br), 6.86 (1H, d, J=8.2), 7.16-7.19 (2H, m), 7.33-7.50 (5H, m).	
13	(DMSO-d ₆): 2.53 (2H, t, J=7.7), 2.81 (2H, t, J=7.7), 4.40 (2H, s), 6.90 (1H, d, J=9.3), 7.10 (2H, br), 7.15-7.18 (2H, m), 7.30-7.44 (3H, m), 7.56-7.59 (2H, m).	300 (MH ⁺)
中間体 15	0.75 (3H, t, J=7.4), 1.13-1.28 (2H, m), 1.39-1.48 (2H, m), 2.68 (2H, t, J=7.4), 3.00 (2H, t, J=7.4), 3.57 (2H, t, J=6.3), 3.69 (3H, s), 7.35-7.47 (4H, m), 7.50-7.56 (3H, m).	358 (MH ⁺)
14	0.75 (3H, t, J=7.4), 1.13-1.26 (2H, m), 1.39-1.49 (2H, m), 2.74 (2H, t, J=7.4), 3.01 (2H, t, J=7.4), 3.57 (2H, t, J=6.3), 7.36-7.47 (4H, m), 7.50-7.57 (3H, m).	344 (MH ⁺)
中間体 16	0.78 (3H, t, J=7.4), 1.19-1.32 (2H, m), 1.42-1.52 (2H, m), 1.58 (1H, br), 2.62 (2H, t, J=7.4), 2.86 (2H, t, J=7.4), 3.42 (2H, t, J=6.3), 3.68 (3H, s), 3.92 (1H, br), 6.55 (1H, d, J=2.2), 6.59 (1H, d, J=2.2), 7.27-7.42 (3H, m), 7.53-7.57 (2H, m).	327 (M ⁺)
中間体 17	0.82 (3H, t, J=7.4), 1.23-1.37 (2H, m), 1.43-1.52 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.66 (2H, t, J=7.4), 2.	370 (MH ⁺)

	. 95 (2H, t, J=7.4), 3.41 (2H, t, J=6.3), 3.68 (3H, s), 6.89 (1H, d, J=2.2), 7.30-7.44 (3H, m), 7.50-7.54 (2H, m), 7.94 (1H, br), 8.23 (1H, d, J=2.2).	
15	0.82 (3H, t, J=7.4), 1.21-1.36 (2H, m), 1.42-1.52 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.70 (2H, t, J=7.4), 2.96 (2H, t, J=7.4), 3.41 (2H, t, J=6.3), 6.91 (1H, d, J=2.2), 7.30-7.44 (3H, m), 7.50-7.54 (2H, m), 7.98 (1H, br), 8.23 (1H, d, J=2.2).	356 (MH ⁺)
中間体 18	0.79 (3H, t, J=7.4), 1.17-1.30 (2H, m), 1.42-1.52 (2H, m), 2.65 (2H, t, J=7.4), 2.95 (2H, t, J=7.4), 3.09 (3H, s), 3.40 (2H, t, J=6.6), 3.69 (3H, s), 6.92 (1H, d, J=2.2), 7.04 (1H, br), 7.32-7.46 (4H, m), 7.49-7.54 (2H, m).	405 (M ⁺)
16	0.78 (3H, t, J=7.4), 1.16-1.30 (2H, m), 1.42-1.52 (2H, m), 2.70 (2H, t, J=7.7), 2.96 (2H, t, J=7.7), 3.08 (3H, s), 3.41 (2H, t, J=6.6), 6.94 (1H, d, J=2.2), 7.06 (1H, br), 7.32-7.46 (4H, m), 7.50-7.54 (2H, m).	391 (M ⁺)
中間体 19	0.68-0.85 (2H, m), 0.98-1.22 (3H, m), 1.38-1.67 (6H, m), 2.67 (2H, t, J=7.7), 2.99 (2H, t, J=7.4), 3.36 (2H, d, J=6.0), 3.69 (397 (M ⁺)

	3 H, s), 7. 36-7. 55 (7 H, m) .	
中間体 20	0. 77-1. 20 (5 H, m), 1. 40-1. 70 (7 H, m), 2. 62 (2 H, t, J=7. 7), 2. 85 (2 H, t, J=7. 4), 3. 21 (2 H, d, J=6. 0), 3. 68 (3 H, s), 3. 91 (1 H, br), 6. 55 (1 H, d, J=1. 9), 6. 59 (1 H, d, J=1. 9), 7. 27-7. 41 (3 H, m), 7. 52-7. 56 (2 H, m) .	367 (M ⁺)
中間体 21	0. 85-1. 33 (5 H, m), 1. 40-1. 75 (6 H, m), 2. 20 (3 H, s), 2. 65 (2 H, t, J=7. 7), 2. 95 (2 H, t, J=7. 7), 3. 19 (2 H, d, J=5. 8), 3. 68 (3 H, s), 6. 89 (1 H, d, J=2. 2), 7. 31-7. 43 (3 H, m), 7. 50-7. 54 (2 H, m), 7. 96 (1 H, br), 8. 22 (1 H, d, J=2. 2) .	410 (MH ⁺)
17	(DMSO-d ₆) : 0. 68-1. 16 (5 H, m), 1. 35-1. 62 (6 H, m), 2. 08 (3 H, s), 2. 53 (2 H, t, J=7. 7), 2. 80 (2 H, t, J=7. 4), 3. 17 (2 H, d, J=5. 8), 6. 96 (1 H, br), 7. 32-7. 51 (5 H, m), 7. 64 (1 H, br), 9. 13 (1 H, br) .	396 (MH ⁺)
中間体 22	0. 77-1. 31 (5 H, m), 1. 40-1. 75 (6 H, m), 2. 65 (2 H, t, J=7. 4), 2. 95 (2 H, t, J=7. 4), 3. 00 (3 H, s), 3. 19 (2 H, d, J=6. 0), 3. 69 (3 H, s), 6. 93 (1 H, d, J=2. 2), 7. 01 (1 H, br), 7. 31-7. 53 (6 H, m) .	445 (M ⁺)
18	0. 75-1. 30 (5 H, m), 1. 40-1. 72 (6 H, m), 2. 70 (2 H, t, J=7. 7), 2. 96 (2 H, t, J=7. 4), 3. 08 (3 H, s), 3. 19 (2 H, d, J=5. 8), 6. 93 (1 H, d,	432 (MH ⁺)

	J = 1.9), 7.03 (1H, br), 7.32-7.53 (6H, m).	
中間体 23	0.77-1.26 (5H, m), 1.40-1.72 (6H, m), 2.24 (3H, s), 2.66 (2H, t, J = 7.4), 2.96 (2H, t, J = 7.4), 3.20 (2H, d, J = 6.0), 3.68 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 2.2), 7.32-7.44 (3H, m), 7.49-7.54 (2H, m), 8.26 (1H, d, J = 2.2), 8.65 (1H, br).	468 (MH+)
19	(DMSO-d ₆) : 0.75-1.21 (5H, m), 1.40-1.66 (6H, m), 2.54 (2H, t, J = 7.7), 2.82 (2H, t, J = 7.4), 3.17 (2H, d, J = 5.8), 4.01 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 2.2), 7.35-7.54 (5H, m), 8.21 (1H, d, J = 1.9), 9.34 (1H, s).	412 (MH+)
中間体 24	0.77-1.24 (5H, m), 1.36-1.72 (6H, m), 2.65 (2H, t, J = 7.7), 2.93 (2H, t, J = 7.4), 3.06 (6H, s), 3.19 (2H, d, J = 6.3), 3.67 (3H, s), 6.79 (1H, d, J = 2.5), 7.29 (1H, br), 7.31-7.43 (3H, m), 7.49-7.53 (2H, m), 8.08 (1H, d, J = 2.2).	439 (MH+)
20	0.77-1.24 (5H, m), 1.36-1.70 (6H, m), 2.70 (2H, t, J = 7.7), 2.94 (2H, t, J = 7.4), 3.07 (6H, s), 3.19 (2H, d, J = 6.0), 6.81 (1H, d, J = 2.2), 7.29 (1H, br), 7.31-7.43 (3H, m), 7.49-7.53 (2H, m), 8.06 (1H, d, J = 2.2).	425 (MH+)

中間体 25	0.79-1.27 (5H, m), 1.44-1.72 (6H, m), 2.64 (2H, t, J=7.4), 2.92 (6H, s), 2.94 (2H, t, J=7.4), 3.20 (2H, d, J=5.8), 3.69 (3H, s), 6.87 (1H, d, J=2.2), 6.98 (1H, br), 7.28 (1H, d, J=2.2), 7.32-7.44 (3H, m), 7.48-7.54 (2H, m)	474 (MH ⁺)
21	0.79-1.28 (5H, m), 1.42-1.72 (6H, m), 2.69 (2H, t, J=7.4), 2.91 (6H, s), 2.94 (2H, t, J=7.4), 3.21 (2H, d, J=6.0), 6.88 (1H, d, J=2.2), 6.99 (1H, br), 7.30 (1H, d, J=2.2), 7.32-7.44 (3H, m), 7.48-7.53 (2H, m).	461 (MH ⁺)
中間体 26	0.78-1.28 (5H, m), 1.40-1.72 (6H, m), 2.65 (2H, t, J=7.7), 2.94 (2H, t, J=7.7), 3.20 (2H, d, J=6.0), 3.68 (3H, s), 4.75 (2H, br), 6.86 (1H, d, J=2.2), 7.05 (1H, br), 7.30-7.43 (3H, m), 7.48-7.53 (2H, m), 7.80 (1H, d, J=2.2)	411 (MH ⁺)
22	(DMSO-d ₆): 0.50-0.70 (2H, m), 0.90-1.18 (3H, m), 1.42-1.65 (6H, m), 2.51 (2H, t, J=7.7), 2.77 (2H, t, J=7.7), 3.12 (2H, d, J=6.3), 6.28 (2H, br), 6.74 (1H, d, J=2.2), 7.30-7.50 (5H, m), 7.78 (1H, br), 7.92 (1H, d, J=2.2)	397 (MH ⁺)
中間体	1.06-1.38 (5H, m), 1.69-1.97 (375

27	6 H, m), 3.88-3.90 (5 H, m), 7.39 (1 H, d, J=1.6), 7.85 (1 H, d, J=1.6), 9.82 (1 H, s).	(MH+)
中間体 28	0.71-0.90 (2 H, m), 1.02-1.20 (3 H, m), 1.43-1.65 (6 H, m), 3.58 (2 H, d, J=6.0), 3.96 (3 H, s), 7.34-7.55 (7 H, m), 9.93 (1 H, s).	325 (MH+)
中間体 29	0.68-0.86 (2 H, m), 1.02-1.20 (3 H, m), 1.34 (3 H, t, J=7.1), 1.43-1.64 (6 H, m), 3.49 (2 H, d, J=6.3), 3.92 (3 H, s), 4.26 (2 H, q, J=7.1), 6.38 (1 H, d, J=15.9), 7.06 (1 H, d, J=1.9), 7.13 (1 H, d, J=1.9), 7.30-7.43 (3 H, m), 7.49-7.53 (2 H, m), 7.66 (1 H, d, J=15.9).	394 (M+)
中間体 30	0.68-0.80 (2 H, m), 1.02-1.18 (3 H, m), 1.24 (3 H, t, J=7.1), 1.44-1.63 (6 H, m), 2.64 (2 H, t, J=7.4), 2.94 (2 H, t, J=7.4), 3.41 (2 H, d, J=6.3), 3.87 (3 H, s), 4.14 (2 H, q, J=7.1), 6.74-6.78 (2 H, m), 7.26-7.41 (3 H, m), 7.49-7.53 (2 H, m).	396 (M+)
23	0.68-0.80 (2 H, m), 1.02-1.17 (3 H, m), 1.42-1.63 (6 H, m), 2.71 (2 H, t, J=7.4), 2.96 (2 H, t, J=7.4), 3.41 (2 H, d, J=6.3), 3.87 (3 H, s), 6.75-6.79 (2 H, m), 7.28-7.41 (3 H, m), 7.49-7.53 (2 H, m).	368 (M+)
中間体	0.80-0.94 (2 H, m), 1.02-1.26 (368

3 1	3 H, m) . 1. 43-1. 70 (6 H, m) . 2. 64 (2 H, t, J=7. 4) . 2. 91 (2 H, t, J=7. 4) . 3. 23 (2 H, d, J=6. 0) . 3. 68 (3 H, s) . 5. 85 (1 H, s) . 6. 70 (1 H, d, J=2. 2) . 6. 80 (1 H, d, J=2. 2) . 7. 31-7. 43 (3 H, m) . 7. 52-7. 56 (2 H, m) .	(M+)
2 4	0. 80-0. 94 (2 H, m) . 1. 02-1. 28 (3 H, m) . 1. 47-1. 70 (6 H, m) . 2. 68 (2 H, t, J=7. 4) . 2. 91 (2 H, t, J=7. 4) . 3. 24 (2 H, d, J=6. 0) . 6. 71 (1 H, d, J=2. 2) . 6. 81 (1 H, d, J=2. 2) . 7. 31-7. 43 (3 H, m) . 7. 52-7. 56 (2 H, m) .	3 5 4 (M+)
中間体 3 2	1. 06-1. 40 (5 H, m) . 1. 70-1. 94 (6 H, m) . 3. 90 (2 H, d, J=6. 0) . 6. 97 (1 H, d, J=8. 5) . 7. 79 (1 H, dd, J=8. 5, 2. 2) . 8. 07 (1 H, d, J=2. 2) . 9. 83 (1 H, s) .	2 9 6 (M+)
中間体 3 3	0. 90-1. 31 (5 H, m) . 1. 59-1. 83 (6 H, m) . 3. 86 (2 H, d, J=6. 0) . 3. 71 (2 H, d, J=6. 0) . 5. 12 (2 H, s) . 7. 00-7. 06 (3 H, m) . 7. 26-7. 51 (7 H, m) . 7. 79-7. 84 (2 H, m) . 9. 91 (1 H, s) .	4 0 0 (M+)
中間体 3 4	0. 95-1. 32 (5 H, m) . 1. 60-1. 82 (6 H, m) . 3. 78-3. 80 (5 H, m) . 5. 11 (2 H, s) . 6. 33 (1 H, d, J=15. 9) . 6. 92 (1 H, d, J=8. 5) . 7. 00-7. 05 (2 H, m) . 7. 18-7. 50 (9 H, m) . 7. 68 (1 H, d, J=15. 9) .	4 5 6 (M+)
中間体	0. 90-1. 34 (5 H, m) . 1. 54-1. 83 (3 6 8

3 5	6 H, m), 2. 63 (2 H, t, J=7. 4), 2. 9 2 (2 H, t, J=7. 4), 3. 68 (3 H, s), 3 . 71 (2 H, d, J=6. 0), 4. 89 (1 H, br) , 6. 84-6. 90 (3 H, m), 7. 06-7. 1 5 (2 H, m), 7. 41-7. 46 (2 H, m) .	(M+)
2 5	0. 86-1. 30 (5 H, m), 1. 56-1. 80 (6 H, m), 2. 68 (2 H, t, J=7. 4), 2. 9 3 (2 H, t, J=7. 4), 3. 71 (2 H, d, J= 6. 0), 6. 83-6. 89 (3 H, m), 7. 07- 7. 14 (2 H, m), 7. 39-7. 45 (2 H, m)	3 5 4 (M+)
中間体 3 6	0. 96-1. 32 (5 H, m), 1. 65-1. 83 (6 H, m), 3. 85-3. 87 (5 H, m), 6. 94 -6. 98 (2 H, m), 7. 04 (1 H, d, J=8. 5), 7. 47-7. 51 (2 H, m), 7. 79-7. 84 (2 H, m), 9. 92 (1 H, s) .	3 2 4 (M+)
中間体 3 7	0. 95-1. 30 (5 H, m), 1. 65-1. 81 (6 H, m), 3. 79-3. 86 (8 H, m), 6. 34 (1 H, d, J=15. 9), 6. 92-6. 97 (3 H , m), 7. 41-7. 51 (4 H, m), 7. 68 (1 H, d, J=15. 9) .	3 8 0 (M+)
中間体 3 8	0. 92-1. 30 (5 H, m), 1. 60-1. 80 (6 H, m), 2. 63 (2 H, t, J=7. 4), 2. 9 2 (2 H, t, J=7. 4), 3. 67 (3 H, s), 3 . 72 (2 H, d, J=6. 0), 3. 85 (3 H, s) , 6. 86 (1 H, d, J=8. 2), 6. 90-6. 9 6 (2 H, m), 7. 08 (1 H, dd, J=8. 2. 2 . 2), 7. 14 (1 H, d, J=2. 2), 7. 45- 7. 50 (2 H, m) .	3 8 2 (M+)
2 6	0. 92-1. 30 (5 H, m), 1. 60-1. 80 (6 H, m), 2. 68 (2 H, t, J=7. 4), 2. 9 3 (2 H, t, J=7. 4), 3. 72 (2 H, d, J=	3 6 8 (M+)

	6. 0), 3. 85 (3H, s), 6. 87 (1H, d, J=8. 2), 6. 90-6. 96 (2H, m), 7. 09 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 7. 15 (1H, d, J=2. 2), 7. 45-7. 50 (2H, m).	
27	0. 90-1. 32 (5H, m), 1. 57-1. 80 (6H, m), 2. 53 (2H, t, J=7. 4), 2. 96 (2H, t, J=7. 4), 3. 72 (2H, d, J=5. 8), 6. 88 (1H, d, J=8. 2), 7. 13 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 7. 17 (1H, d, J=2. 2), 7. 25-7. 42 (3H, m), 7. 50-7. 55 (2H, m).	338 (MH+)
中間体 39	2. 76 (2H, t, J=6. 6), 3. 60 (2H, t, J=6. 6), 3. 70 (3H, s), 3. 88 (3H, s), 7. 02 (1H, d, J=8. 5), 7. 33-7. 45 (3H, m), 7. 50-7. 53 (2H, m), 7. 97 (1H, d, J=2. 2), 8. 00 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2).	298 (M+)
中間体 40	1. 92-2. 02 (2H, m), 2. 39 (2H, t, J=7. 4), 2. 66 (2H, t, J=7. 4), 3. 79 (3H, s), 5. 10 (1H, s), 6. 89-6. 92 (1H, m), 7. 11-7. 14 (2H, m), 7. 29-7. 43 (3H, m), 7. 51-7. 54 (2H, m).	284 (M+)
中間体 41	1. 90-2. 00 (2H, m), 2. 35 (2H, t, J=7. 4), 2. 62 (2H, t, J=7. 4), 3. 66 (3H, s), 5. 10 (1H, s), 6. 91 (1H, d, J=7. 7), 7. 05-7. 09 (2H, m), 7. 37-7. 52 (5H, m).	270 (M+)
中間体 42	0. 90 (3H, t, J=7. 4), 1. 34-1. 46 (2H, m), 1. 64-1. 73 (2H, m), 1. 91-2. 01 (2H, m), 2. 35 (2H, t, J=7. 4), 2. 63 (2H, t, J=7. 4), 3. 66 (326 (M+)

	3 H, s), 3.93 (2H, t, J=6.3), 6.89 (1H, d, J=8.2), 7.09 (1H, dd, J=2.5, 8.2), 7.14 (1H, d, J=2.5), 7.27-7.42 (3H, m), 7.52-7.56 (2H, m).	
28	0.90 (3H, t, J=7.4), 1.33-1.47 (2H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.39 (2H, t, J=7.4), 2.66 (2H, t, J=7.4), 3.93 (2H, t, J=6.3), 6.90 (1H, d, J=8.5), 7.10 (1H, dd, J=2.5, 8.5), 7.14 (1H, d, J=2.5), 7.30-7.41 (3H, m), 7.53-7.56 (2H, m).	312 (M+)
中間体 43	0.93 (6H, d, J=6.3), 1.91-2.04 (3H, m), 2.35 (2H, t, J=7.4), 2.63 (2H, t, J=7.4), 3.66 (3H, s), 3.69 (2H, d, J=6.3), 6.88 (1H, d, J=8.2), 7.09 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 7.14 (1H, d, J=2.2), 7.27-7.41 (3H, m), 7.52-7.56 (2H, m).	326 (M+)
29	0.93 (6H, d, J=6.3), 1.92-2.04 (3H, m), 2.39 (2H, t, J=7.4), 2.66 (2H, t, J=7.4), 3.69 (2H, d, J=6.3), 6.88 (1H, d, J=8.2), 7.09 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 7.15 (1H, d, J=2.2), 7.27-7.41 (3H, m), 7.53-7.56 (2H, m).	312 (M+)
中間体 44	0.86 (3H, t, J=7.4), 1.18 (3H, d, J=6.0), 1.44-1.71 (2H, m), 1.91-2.01 (2H, m), 2.35 (2H, t, J=7.4), 2.63 (2H, t, J=7.4), 3.66	326 (M+)

	(3H, s), 4.16-4.22 (1H, m), 6.89 (1H, d, J=8.2), 7.07 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 7.13 (1H, d, J=2.2), 7.25-7.41 (3H, m), 7.52-7.56 (2H, m).	
30	0.86 (3H, t, J=7.4), 1.17 (3H, d, J=6.0), 1.44-1.71 (2H, m), 1.91-2.01 (2H, m), 2.38 (2H, t, J=7.4), 2.64 (2H, t, J=7.4), 4.12-4.24 (1H, m), 6.89 (1H, d, J=8.5), 7.07 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.13 (1H, d, J=2.2), 7.25-7.40 (3H, m), 7.52-7.55 (2H, m).	311 (M-H-)
中間体 45	0.88 (3H, t, J=7.1), 1.26-1.40 (4H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 1.91-2.01 (2H, m), 2.35 (2H, t, J=7.4), 2.63 (2H, t, J=7.4), 3.66 (3H, s), 3.92 (2H, t, J=6.6), 6.89 (1H, d, J=8.2), 7.09 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 7.14 (1H, d, J=2.2), 7.27-7.41 (3H, m), 7.52-7.56 (2H, m).	340 (M+)
31	0.88 (3H, t, J=7.1), 1.26-1.38 (4H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 1.91-2.01 (2H, m), 2.39 (2H, t, J=7.4), 2.65 (2H, t, J=7.4), 3.92 (2H, t, J=6.6), 6.89 (1H, d, J=8.5), 7.09 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.14 (1H, d, J=2.2), 7.27-7.41 (3H, m), 7.51-7.55 (2H, m).	326 (M+)
中間体 46	0.85 (3H, t, J=7.4), 1.17 (3H, d, J=6.3), 1.25-1.69 (4H, m), 1.	340 (M+)

	9 1-2. 0 1 (2H, m) , 2. 3 5 (2H, t, J=7. 4) , 2. 6 3 (2H, t, J=7. 4) , 3. 6 6 (3H, s) , 4. 1 9-4. 3 0 (2H, m) , 6. 8 9 (1H, d, J=8. 2) , 7. 0 7 (1H, dd, J=2. 2, 8. 2) , 7. 1 3 (1H, d, J=2. 2) , 7. 2 5-7. 4 0 (3H, m) , 7. 5 2-7. 5 5 (2H, m) .	
3 2	0. 8 6 (3H, t, J=7. 4) , 1. 1 7 (3H, d, J=6. 3) , 1. 2 5-1. 6 9 (4H, m) , 1. 9 2-2. 0 2 (2H, m) , 2. 4 0 (2H, t, J=7. 4) , 2. 6 5 (2H, t, J=7. 4) , 4. 1 9-4. 3 0 (2H, m) , 6. 8 9 (1H, d, J=8. 2) , 7. 0 8 (1H, dd, J=2. 2, 8. 2) , 7. 1 3 (1H, d, J=2. 2) , 7. 2 6-7. 4 0 (3H, m) , 7. 5 1-7. 5 4 (2H, m) .	3 2 6 (M+)
中間体 4 7	0. 8 4-0. 9 3 (6H, m) , 1. 0 9-1. 8 2 (3H, m) , 1. 9 1-2. 0 1 (2H, m) , 2. 3 5 (2H, t, J=7. 4) , 2. 6 3 (2H, t, J=7. 4) , 3. 6 6 (3H, s) , 3. 7 0-3. 7 9 (2H, m) , 6. 8 8 (1H, d, J=8. 2) , 7. 0 9 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2) , 7. 1 4 (1H, d, J=2. 2) , 7. 2 5-7. 4 1 (3H, m) , 7. 5 1-7. 5 5 (3H, m) .	3 4 0 (M+)
3 3	0. 8 4-0. 9 3 (6H, m) , 1. 1 1-1. 8 2 (3H, m) , 1. 9 1-2. 0 1 (2H, m) , 2. 3 6 (2H, t, J=7. 4) , 2. 6 4 (2H, t, J=7. 4) , 3. 6 6-3. 8 1 (2H, m) , 6. 8 8 (1H, d, J=8. 2) , 7. 0 8 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2) , 7. 1 4 (1H, d, J=2. 2) , 7. 2 6-7. 4 0 (3H, m) , 7. 5 1-7. 5 5 (3H, m) .	3 2 6 (M+)
中間体	0. 8 7 (6H, d, J=6. 6) , 1. 5 8 (2H, q	3 4 0

48	, J=7.4), 1.65-1.79 (1H, m), 1.91-2.01 (2H, m), 2.35 (2H, t, J=7.4), 2.63 (2H, t, J=7.4), 3.66 (3H, s), 3.95 (2H, t, J=6.6), 6.90 (1H, d, J=8.2), 7.09 (1H, dd, J=2.2, 8.2), 7.14 (1H, d, J=2.2), 7.27-7.41 (3H, m), 7.51-7.55 (2H, m).	(M+)
34	0.87 (6H, d, J=6.6), 1.59 (2H, q, J=6.6), 1.65-1.78 (1H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.39 (2H, t, J=7.4), 2.65 (2H, t, J=7.4), 3.95 (2H, t, J=6.6), 6.90 (1H, d, J=8.2), 7.09 (1H, dd, J=2.2, 8.2), 7.14 (1H, d, J=2.2), 7.27-7.41 (3H, m), 7.51-7.55 (2H, m).	326 (M+)
中間体 49	1.48-1.84 (8H, m), 1.91-2.01 (2H, m), 2.35 (2H, t, J=7.4), 2.63 (2H, t, J=7.4), 3.66 (3H, s), 4.67-4.72 (1H, m), 6.89 (1H, d, J=8.2), 7.07 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 7.13 (1H, d, J=2.2), 7.25-7.40 (3H, m), 7.50-7.54 (2H, m).	338 (M+)
35	1.48-1.84 (8H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.39 (2H, t, J=7.4), 2.65 (2H, t, J=7.4), 4.67-4.72 (1H, m), 6.89 (1H, d, J=8.2), 7.08 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 7.14 (1H, d, J=2.2), 7.27-7.40 (3H, m), 7.50-7.54 (2H, m).	324 (M+)
中間体 50	1.20-1.88 (10H, m), 1.90-2.01 (2H, m), 2.34 (2H, t, J=7.4), 2.	352 (M+)

	6.2 (2H, t, J=7.4), 3.65 (3H, s), 4.08-4.16 (1H, m), 6.90 (1H, d, J=8.5), 7.06 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.14 (1H, d, J=2.2), 7.25-7.40 (3H, m), 7.50-7.57 (2H, m).	
36	1.20-1.86 (10H, m), 1.90-2.02 (2H, m), 2.39 (2H, t, J=7.4), 2.65 (2H, t, J=7.4), 4.08-4.16 (1H, m), 6.91 (1H, d, J=8.5), 7.07 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.14 (1H, d, J=2.2), 7.25-7.41 (3H, m), 7.54-7.57 (2H, m).	338 (M+)
中間体 51	1.21-1.34 (2H, m), 1.48-1.60 (4H, m), 1.69-1.79 (2H, m), 1.91-2.01 (2H, m), 2.22-2.32 (1H, m), 2.35 (2H, t, J=7.4), 2.63 (2H, t, J=7.4), 3.66 (3H, s), 3.81 (2H, d, J=6.6), 6.89 (1H, d, J=8.2), 7.09 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 7.14 (1H, d, J=2.2), 7.27-7.41 (3H, m), 7.53-7.57 (2H, m).	352 (M+)
37	1.23-1.33 (2H, m), 1.49-1.60 (4H, m), 1.69-1.79 (2H, m), 1.91-2.01 (2H, m), 2.22-2.32 (1H, m), 2.39 (2H, t, J=7.4), 2.65 (2H, t, J=7.4), 3.80 (2H, d, J=6.6), 6.88 (1H, d, J=8.2), 7.09 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 7.14 (1H, d, J=2.2), 7.26-7.41 (3H, m), 7.52-7.56 (2H, m).	338 (M+)
中間体 52	0.93-1.28 (5H, m), 1.64-1.77 (6H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.35	366 (M+)

	(2H, t, J=7.4), 2.63 (2H, t, J=7.4), 3.66 (3H, s), 3.72 (2H, d, J=6.0), 6.88 (1H, d, J=8.2), 7.09 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 7.14 (1H, d, J=2.2), 7.26-7.42 (3H, m), 7.52-7.56 (2H, m).	
38	0.96-1.26 (5H, m), 1.68-1.77 (6H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.39 (2H, t, J=7.4), 2.66 (2H, t, J=7.4), 3.72 (2H, d, J=6.0), 6.88 (1H, d, J=8.2), 7.09 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 7.14 (1H, d, J=2.2), 7.28-7.41 (3H, m), 7.53-7.55 (2H, m).	352 (M+)
中間体 53	1.66-1.81 (4H, m), 0.86 (3H, t, J=7.4), 1.91-2.01 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.35 (2H, t, J=7.4), 2.64 (2H, t, J=7.4), 3.66 (3H, s), 3.95 (2H, t, J=5.8), 4.03 (2H, t, J=6.3), 6.89 (1H, d, J=8.2), 7.09 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 7.14 (1H, d, J=2.2), 7.26-7.41 (3H, m), 7.51-7.54 (2H, m).	384 (M+)
39	1.58-1.67 (2H, m), 1.74-1.83 (2H, m), 1.91-2.01 (2H, m), 2.39 (2H, t, J=7.4), 2.66 (2H, t, J=7.4), 3.58 (2H, t, J=6.3), 3.97 (2H, t, J=6.3), 6.90 (1H, d, J=8.2), 7.10 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 7.14 (1H, d, J=2.2), 7.26-7.42 (3H, m), 7.50-7.53 (2H, m).	328 (M+)
中間体	1.20 (3H, d, J=6.3), 1.90-2.00	384

54	(7H, m), 2.35 (2H, t, J=7.4), 2.63 (2H, t, J=7.4), 3.66 (3H, s), 3.96 (2H, t, J=6.3), 4.98-5.09 (1H, m), 6.88 (1H, d, J=8.2), 7.09 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 7.14 (1H, d, J=2.2), 7.28-7.53 (5H, m)	(M+)
40	1.15 (3H, d, J=6.3), 1.83 (2H, q, J=6.3), 1.91-2.01 (2H, m), 2.39 (2H, t, J=7.4), 2.66 (2H, t, J=7.4), 3.84-3.97 (1H, m), 3.99-4.17 (2H, m), 6.92 (1H, d, J=8.2), 7.10-7.13 (2H, m), 7.28-7.50 (5H, m)	328 (M+)
中間体 55	0.94 (3H, t, J=7.4), 1.44-1.54 (2H, m), 1.91-2.01 (2H, m), 2.13 (1H, br), 2.34 (2H, t, J=7.4), 2.63 (2H, t, J=7.4), 3.65 (3H, s), 3.72-3.78 (2H, m), 3.94-4.02 (1H, m), 6.90 (1H, d, J=8.2), 7.10 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 7.14 (1H, d, J=2.2), 7.28-7.42 (3H, m), 7.47-7.51 (2H, m)	342 (M+)
41	0.95 (3H, t, J=7.4), 1.45-1.55 (2H, m), 1.91-2.01 (2H, m), 2.09 (1H, br), 2.38 (2H, t, J=7.4), 2.66 (2H, t, J=7.4), 3.73-3.80 (2H, m), 3.94-4.02 (1H, m), 6.91 (1H, d, J=8.2), 7.11 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 7.14 (1H, d, J=2.2), 7.29-7.43 (3H, m), 7.48-7.51	328 (M+)

	(2H, m) .	
中間体 56	0.94 (3H, t, J=7.4) , 1.44-1.54 (2H, m) , 1.91-2.01 (2H, m) , 2.1 3 (1H, br) , 2.34 (2H, t, J=7.4) , 2.63 (2H, t, J=7.4) , 3.65 (3H, s) , 3.72-3.78 (2H, m) , 3.94-4.0 2 (1H, m) , 6.90 (1H, d, J=8.2) , 7 .10 (1H, dd, J=8.2, 2.2) , 7.14 (1H, d, J=2.2) , 7.28-7.42 (3H, m) , 7.47-7.51 (2H, m) .	342 (M+)
42	0.95 (3H, t, J=7.4) , 1.45-1.55 (2H, m) , 1.91-2.01 (2H, m) , 2.0 9 (1H, br) , 2.38 (2H, t, J=7.4) , 2.66 (2H, t, J=7.4) , 3.73-3.80 (2H, m) , 3.94-4.02 (1H, m) , 6.9 1 (1H, d, J=8.2) , 7.11 (1H, dd, J =8.2, 2.2) , 7.14 (1H, d, J=2.2) , 7.29-7.43 (3H, m) , 7.48-7.51 (2H, m) .	328 (M+)
中間体 57	0.94 (3H, t, J=7.4) , 1.44-1.54 (2H, m) , 1.91-2.01 (2H, m) , 2.1 3 (1H, br) , 2.34 (2H, t, J=7.4) , 2.63 (2H, t, J=7.4) , 3.65 (3H, s) , 3.72-3.78 (2H, m) , 3.94-4.0 2 (1H, m) , 6.90 (1H, d, J=8.2) , 7 .10 (1H, dd, J=8.2, 2.2) , 7.14 (1H, d, J=2.2) , 7.28-7.42 (3H, m) , 7.47-7.51 (2H, m) .	342 (M+)
43	0.95 (3H, t, J=7.4) , 1.45-1.55 (2H, m) , 1.91-2.01 (2H, m) , 2.0	328 (M+)

	9 (1H, br), 2.38 (2H, t, J=7.4), 2.66 (2H, t, J=7.4), 3.73-3.80 (2H, m), 3.94-4.02 (1H, m), 6.91 (1H, d, J=8.2), 7.11 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 7.14 (1H, d, J=2.2), 7.29-7.43 (3H, m), 7.48-7.51 (2H, m).	
中間体 58	1.91-2.01 (2H, m), 2.35 (2H, t, J=7.4), 2.64 (2H, t, J=7.4), 3.66 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.57 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=8.2), 7.09 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 7.16 (1H, d, J=2.2), 7.29-7.44 (3H, m), 7.57-7.61 (2H, m).	342 (M ⁺)
44	(CD3OD): 1.86-1.96 (2H, m), 2.31 (2H, t, J=7.4), 2.64 (2H, t, J=7.4), 4.58 (2H, s), 6.89 (1H, d, J=8.2), 7.10-7.14 (2H, m), 7.25-7.44 (3H, m), 7.54-7.58 (2H, m).	314 (M ⁺)
中間体 59	1.91-2.01 (2H, m), 2.34 (2H, t, J=7.4), 2.62-2.69 (4H, m), 3.66 (3H, s), 4.09 (2H, t, J=6.6), 6.88 (1H, d, J=8.2), 7.11 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 7.17 (1H, d, J=2.2), 7.29-7.44 (3H, m), 7.52-7.56 (2H, m).	323 (M ⁺)
45	(CD3OD): 1.86-1.96 (2H, m), 2.31 (2H, t, J=7.4), 2.61-2.67 (4H, m), 4.19 (2H, t, J=6.0), 6.98-7.01 (1H, m), 7.12-7.15 (2H, m), 7.22-7.37 (3H, m), 7.45-7.4	328 (M ⁺)

	9 (2H, m)	
中間体 60	1. 24 (3H, t, J=7.1), 1. 91-2. 06 (4H, m), 2. 35 (2H, t, J=7.4), 2. 39 (2H, t, J=7.4), 2. 63 (2H, t, J=7.4), 3. 66 (3H, s), 3. 97 (2H, t, J=6.0), 4. 10 (2H, q, J=7.1), 6. 89 (1H, d, J=8.2), 7. 09 (1H, dd, J=8.2, 2.5), 7. 14 (1H, d, J=2.5), 7. 28-7. 42 (3H, m), 7. 49-7. 53 (2H, m).	384 (M ⁺)
46	1. 94-2. 05 (4H, m), 2. 37 (2H, t, J=7.4), 2. 44 (2H, t, J=7.4), 2. 66 (2H, t, J=7.4), 3. 99 (2H, t, J=6.0), 6. 89 (1H, d, J=8.2), 7. 08-7. 12 (2H, m), 7. 28-7. 41 (3H, m), 7. 48-7. 51 (2H, m).	342 (M ⁺)
中間体 61	1. 91-2. 02 (2H, m), 2. 36 (2H, t, J=7.4), 2. 66 (2H, t, J=7.4), 3. 67 (3H, s), 4. 45 (2H, s), 6. 85-6. 88 (1H, m), 7. 13-7. 17 (2H, m), 7. 32-7. 51 (5H, m).	328 (MH ⁺)
47	(DMSO-d ₆): 1. 66-1. 76 (2H, m), 2. 21 (2H, t, J=7.4), 2. 57 (2H, t, J=7.4), 4. 40 (2H, s), 6. 89-6. 92 (1H, m), 7. 10-7. 15 (4H, m), 7. 30-7. 44 (3H, m), 7. 56-7. 59 (2H, m), 11. 83, (1H, br).	314 (MH ⁺)
中間体 62	1. 90-2. 00 (2H, m), 2. 35 (2H, t, J=7.4), 2. 63 (2H, t, J=7.4), 2. 88 (3H, s), 2. 92 (3H, s), 3. 66 (3H, s), 4. 63 (2H, s), 6. 93 (1H, d, J=8.2), 7. 09 (1H, dd, J=8.2, 2.2).	356 (MH ⁺)

	2), 7. 14 (1H, d, J=2. 2), 7. 26-7. 42 (3H, m), 7. 52-7. 55 (2H, m).	
48	1. 91-2. 01 (2H, m), 2. 38 (2H, t, J=7. 4), 2. 65 (2H, t, J=7. 4), 2. 87 (3H, s), 2. 91 (3H, s), 4. 63 (2H, s), 6. 93 (1H, d, J=8. 2), 7. 10 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 7. 13 (1H, d, J=2. 2), 7. 26-7. 41 (3H, m), 7. 50-7. 54 (2H, m).	342 (MH+)
中間体 63	0. 98 (3H, t, J=7. 1), 1. 09 (3H, t, J=7. 1), 1. 90-2. 00 (2H, m), 2. 35 (2H, t, J=7. 1), 2. 63 (2H, t, J=7. 1), 3. 21 (2H, q, J=7. 1), 3. 35 (2H, q, J=7. 1), 3. 66 (3H, s), 4. 60 (2H, s), 6. 92 (1H, d, J=8. 2), 7. 09 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 7. 14 (1H, d, J=2. 2), 7. 27-7. 41 (3H, m), 7. 52-7. 56 (2H, m).	384 (MH+)
49	0. 97 (3H, t, J=7. 1), 1. 09 (3H, t, J=7. 1), 1. 91-2. 01 (2H, m), 2. 38 (2H, t, J=7. 1), 2. 65 (2H, t, J=7. 1), 3. 21 (2H, q, J=7. 1), 3. 35 (2H, q, J=7. 1), 4. 60 (2H, s), 6. 92 (1H, d, J=8. 2), 7. 09 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 7. 14 (1H, d, J=2. 2), 7. 26-7. 41 (3H, m), 7. 52-7. 55 (2H, m).	370 (MH+)
中間体 64	0. 75 (2H, t, J=7. 4), 1. 14-1. 28 (2H, m), 1. 39-1. 49 (2H, m), 1. 94-2. 05 (2H, m), 2. 38 (2H, t, J=7. 4), 2. 70 (2H, t, J=7. 4), 3. 57 (2H, t, J=6. 3), 3. 68 (3H, s), 7. 3	372 (MH+)

	4-7. 47 (4H, m), 7. 50-7. 56 (3H, m).	
50	0. 75 (3H, t, J=7. 4), 1. 13-1. 26 (2H, m), 1. 39-1. 49 (2H, m), 1. 95-2. 05 (2H, m), 2. 43 (2H, t, J=7. 4), 2. 73 (2H, t, J=7. 4), 3. 57 (2H, t, J=6. 3), 7. 35-7. 47 (4H, m), 7. 51-7. 55 (3H, m).	358 (MH+)
中間体 65	0. 78 (3H, t, J=7. 4), 1. 19-1. 32 (2H, m), 1. 41-1. 51 (2H, m), 1. 57 (1H, br), 1. 89-1. 99 (2H, m), 2. 35 (2H, t, J=7. 4), 2. 56 (2H, t, J=7. 4), 3. 43 (2H, t, J=6. 3), 3. 66 (3H, s), 3. 92 (1H, br), 6. 54 (1H, d, J=2. 2), 6. 57 (1H, d, J=2. 2), 7. 26-7. 42 (3H, m), 7. 54-7. 58 (2H, m).	341 (M+)
中間体 66	0. 79&0. 81 (3H (1:2), each t, J=7. 4), 1. 18-1. 29 (2H, m), 1. 31-1. 46 (2H, m), 1. 92-2. 03 (2. m), 2. 33-2. 40 (2H, m), 2. 65 (2H, t, J=7. 4), 3. 40&3. 42 (2H (1:2), each t, J=6. 3), 3. 67&3. 68 (3H (2:1), each s), 6. 91&6. 95 (1H (2:1), each d, J=1. 9), 7. 32-7. 44 (3H, m), 7. 51-7. 56 (2H, m), 7. 79 (1/3H, br), 7. 92 (2/3. br), 7. 03&8. 22 (1H (1:2), d, J=1. 9), 8. 49 (2/3H, d, J=1. 6), 8. 83 (1/3H, d, J=11. 5).	369 (M+)
51	0. 75&0. 79 (3H (1:2), each t, J=7. 4), 1. 16-1. 31 (2H, m), 1. 40-	355 (M+)

	1. 53 (2H, m), 1. 94-2. 04 (2, m), 2. 36-2. 44 (2H, m), 2. 68 (2H, t, J=7. 4), 3. 40&3. 42 (2H (1:2), each t, J=6. 3), 6. 91&6. 96 (1H (2:1), each d, J=1. 9), 7. 30-7. 44 (3H, m), 7. 51-7. 57 (2H, m), 7. 96 (2/3H, br), 8. 14 (1/3, br), 7. 03&8. 22 (1H (1:2), d, J=1. 9), 8. 50 (2/3H, d, J=1. 6), 8. 82 (1/3 H, d, J=11. 5).	
中間体 67	0. 82 (2H, t, J=7. 4), 1. 24-1. 37 (2H, m), 1. 43-1. 53 (2H, m), 1. 92-2. 03 (2H, m), 2. 21 (3H, s), 2. 36 (2H, t, J=7. 4), 2. 65 (2H, t, J=7. 4), 3. 41 (2H, t, J=6. 3), 3. 66 (3H, s), 6. 87 (1H, d, J=2. 2), 7. 30-7. 44 (3H, m), 7. 50-7. 55 (2H, m), 7. 94 (1H, br), 8. 20 (1H, d, J=2. 2).	384 (MH+)
52	0. 82 (2H, t, J=7. 4), 1. 24-1. 37 (2H, m), 1. 43-1. 53 (2H, m), 1. 93-2. 03 (2H, m), 2. 21 (3H, s), 2. 39 (2H, t, J=7. 4), 2. 67 (2H, t, J=7. 4), 3. 41 (2H, t, J=6. 3), 6. 87 (1H, d, J=2. 2), 7. 30-7. 44 (3H, m), 7. 50-7. 55 (2H, m), 7. 96 (1H, br), 8. 19 (1H, d, J=2. 2).	370 (MH+)
中間体 68	0. 79 (2H, t, J=7. 4), 1. 17-1. 30 (2H, m), 1. 42-1. 52 (2H, m), 1. 92-2. 02 (2H, m), 2. 36 (2H, t, J=7. 4), 2. 65 (2H, t, J=7. 4), 3. 09 (3H, s), 3. 41 (2H, t, J=6. 3), 3. 6	419 (M+)

	7 (3H, s), 6.91 (1H, d, J=1.9), 7.03 (1H, br), 7.33-7.46 (4H, m), 7.50-7.55 (2H, m).	
53	0.78 (2H, t, J=7.4), 1.17-1.30 (2H, m), 1.42-1.52 (2H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=7.4), 2.67 (2H, t, J=7.4), 3.09 (3H, s), 3.41 (2H, t, J=6.3), 6.91 (1H, d, J=1.9), 7.05 (1H, br), 7.33-7.54 (6H, m).	405 (M ⁺)
中間体 69	3.00 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.84 (2H, s), 6.91-6.97 (2H, m), 7.13 (1H, t, J=8.0), 7.28-7.42 (3H, m), 7.52-7.56 (2H, m).	244 (MH ⁺)
中間体 70	3.95 (3H, s), 5.85 (1H, s), 6.86-7.00 (3H, m), 7.31-7.46 (3H, m), 7.60-7.63 (2H, m).	201 (MH ⁺)
中間体 71	0.74 (3H, t, J=7.4), 1.14-1.28 (2H, m), 1.42-1.52 (2H, m), 3.66 (2H, t, J=6.6), 3.90 (3H, s), 6.91 (1H, dd, J=8.0, 1.6), 6.95 (1H, dd, J=8.0, 1.6), 7.10 (1H, t, J=8.0), 7.29-7.42 (3H, m), 7.53-7.57 (2H, m).	256 (M ⁺)
中間体 72	0.75 (3H, t, J=7.4), 1.14-1.28 (2H, m), 1.43-1.53 (2H, m), 2.77 (2H, t, J=6.6), 3.32 (2H, t, J=6.6), 3.71 (3H, s), 3.76 (2H, t, J=6.6), 3.94 (3H, s), 7.33-7.45 (3H, m), 7.51-7.61 (4H, m).	371 (MH ⁺)
中間体 73	0.74 (3H, t, J=7.4), 1.13-1.27 (2H, m), 1.41-1.51 (2H, m), 1.9	357 (MH ⁺)

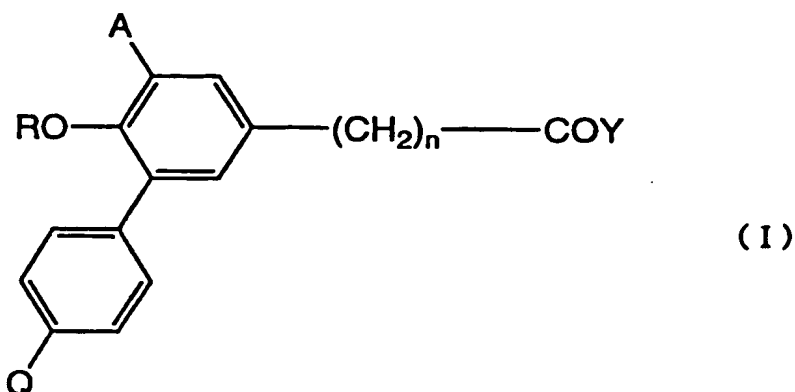
	3-2. 03 (2H, m), 2. 36 (2H, t, J=7. 4), 2. 64 (2H, t, J=7. 4), 3. 62 (2H, t, J=6. 6), 3. 67 (3H, s), 3. 88 (3H, s), 6. 72 (1H, d, J=2. 2), 6. 76 (1H, d, J=2. 2), 7. 28-7. 41 (3H, m), 7. 52-7. 56 (2H, m).	
5 4	0. 74 (3H, t, J=7. 4), 1. 13-1. 27 (2H, m), 1. 41-1. 51 (2H, m), 1. 94-2. 04 (2H, m), 2. 42 (2H, t, J=7. 4), 2. 67 (2H, t, J=7. 4), 3. 62 (2H, t, J=6. 6), 3. 88 (3H, s), 6. 72 (1H, d, J=2. 2), 6. 76 (1H, d, J=2. 2), 7. 29-7. 41 (3H, m), 7. 51-7. 55 (2H, m).	3 4 2 (M+)
5 5	0. 90 (3H, t, J=7. 4), 1. 34-1. 47 (2H, m), 1. 65-1. 73 (2H, m), 1. 92-2. 02 (2H, m), 2. 24 (2H, t, J=7. 4), 2. 66 (2H, t, J=7. 4), 3. 93 (2H, t, J=6. 3), 5. 37 (2H, br), 6. 90 (1H, d, J=8. 2), 7. 10 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 7. 14 (1H, d, J=2. 2), 7. 26-7. 42 (3H, m), 7. 51-7. 56 (2H, m).	3 1 1 (M+)
5 6	(DMSO-d6): 1. 72-1. 82 (2H, m), 2. 06 (2H, t, J=7. 4), 2. 54 (2H, t, J=7. 4), 4. 40 (2H, s), 6. 72 (2H, br), 6. 91 (1H, d, J=9. 0), 7. 12-7. 15 (4H, m), 7. 29-7. 46 (3H, m), 7. 57-7. 60 (2H, m).	3 1 3 (MH+)
5 7	(CD3OD): 1. 86-2. 01 (4H, m), 2. 23 (2H, t, J=7. 4), 2. 28 (2H, t, J=7. 4), 2. 63 (2H, t, J=7. 4), 3.	3 4 1 (MH+)

	96 (2H, t, J=6.6), 4.88 (4H, br), 6.95-6.99 (1H, m), 7.11-7.14 (2H, m), 7.25-7.40 (3H, m), 7.48-7.50 (2H, m).	
中間体 74	1.83-1.87 (4H, m), 1.91-2.01 (2H, m), 2.35 (2H, t, J=7.4), 2.64 (2H, t, J=7.4), 3.48 (2H, t, J=6.6), 3.66 (3H, s), 3.96 (2H, t, J=5.5), 6.89 (1H, d, J=8.2), 7.10 (1H, dd, J=2.2, 8.2), 7.14 (1H, d, J=2.2), 7.28-7.42 (3H, m), 7.49-7.52 (2H, m).	360 (M+)
58	1.82-1.86 (4H, m), 1.91-2.01 (2H, m), 2.39 (2H, t, J=7.4), 2.65 (2H, t, J=7.4), 3.48 (2H, t, J=6.6), 3.95 (2H, t, J=5.5), 6.89 (1H, d, J=8.2), 7.10 (1H, dd, J=2.2, 8.2), 7.14 (1H, d, J=2.2), 7.28-7.41 (3H, m), 7.49-7.52 (2H, m).	346 (M+)
中間体 75	1.48 (3H, d, J=6.6), 1.71-2.10 (4H, m), 2.35 (2H, t, J=7.4), 2.64 (2H, t, J=7.4), 3.66 (3H, s), 4.03-4.19 (3H, m), 6.93 (1H, d, J=8.2), 7.09-7.14 (2H, m), 7.28-7.42 (3H, m), 7.47-7.56 (2H, m).	360 (M+)
59	1.47 (3H, d, J=6.6), 1.91-2.16 (4H, m), 2.39 (2H, t, J=7.4), 2.65 (2H, t, J=7.4), 4.02-4.18 (3H, m), 6.92 (1H, d, J=8.2), 7.09-7.14 (2H, m), 7.28-7.41 (3H, m)	346 (M+)

) , 7. 49 - 7. 55 (2H, m) .	
中間体 76	1. 81 - 2. 01 (6H, m) , 2. 35 (2H, t, J=7. 4) , 2. 63 (2H, t, J=7. 4) , 3. 35 (2H, t, J=6. 6) , 3. 66 (3H, s) , 3. 95 (2H, t, J=6. 0) , 6. 89 (1H, d, J=8. 2) , 7. 10 (1H, dd, J=2. 2, 8. 2) , 7. 14 (1H, d, J=2. 2) , 7. 28 - 7. 42 (3H, m) , 7. 48 - 7. 52 (2H, m) .	405 (MH ⁺)
60	1. 72 - 2. 02 (6H, m) , 2. 39 (2H, t, J=7. 4) , 2. 66 (2H, t, J=7. 4) , 3. 35 (2H, t, J=6. 6) , 3. 95 (2H, t, J=5. 8) , 6. 89 (1H, d, J=8. 2) , 7. 10 (1H, dd, J=2. 2, 8. 2) , 7. 14 (1H, d, J=2. 2) , 7. 28 - 7. 42 (3H, m) , 7. 47 - 7. 54 (2H, m) .	390 (M ⁺)
中間体 77	1. 89 - 2. 01 (4H, m) , 2. 05 - 2. 21 (2H, m) , 2. 35 (2H, t, J=7. 4) , 2. 64 (2H, t, J=7. 4) , 3. 66 (3H, s) , 3. 97 (2H, t, J=6. 0) , 6. 88 (1H, d, J=8. 2) , 7. 11 (1H, dd, J=2. 2, 8. 2) , 7. 15 (1H, d, J=2. 2) , 7. 29 - 7. 43 (3H, m) , 7. 47 - 7. 51 (2H, m) .	380 (M ⁺)
61	1. 89 - 2. 02 (4H, m) , 2. 05 - 2. 21 (2H, m) , 2. 39 (2H, t, J=7. 4) , 2. 66 (2H, t, J=7. 4) , 3. 97 (2H, t, J=6. 0) , 6. 88 (1H, d, J=8. 2) , 7. 11 (1H, dd, J=2. 2, 8. 2) , 7. 15 (1H, d, J=2. 2) , 7. 29 - 7. 43 (3H, m) , 7. 47 - 7. 51 (2H, m) .	366 (M ⁺)

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I)



(式中、 n は 2 または 3 のいずれかの整数を示す。R は炭素数 4 または 5 個の直鎖状または分枝状の飽和アルキル基 (a)、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基あるいは $-(CH_2)_m$ W を示す。ただし飽和アルキル基 (a) は水酸基、オキシ基またはハロゲンで置換されてもよい。また、 m は 1 ~ 3 のいずれかの整数を示し、W はカルボキシル基または $-CONR^1 R^2$ を示し、 R^1 および R^2 はともに、あるいはそれぞれ水素原子または炭素数 1 ~ 4 個の低級アルキル基を示す。Y は水酸基またはアミノ基を示す。A は水素原子、水酸基、メトキシ基、ニトロ基または $-NHZ$ を示し、Z は $-COR^3$ または $-SO_2 R^4$ を示し、 R^3 は水素原子であるか、炭素数 1 ~ 4 個の飽和アルキル基 (b) または $-NR^5_2$ を示し、飽和アルキル基 (b) は水酸基またはハロゲンで置換されてもよく、 R^4 は炭素数 1 ~ 4 個の飽和アルキル基 (c) または $-NR^6_2$ を示し、飽和アルキル基 (c) はハロゲンで置換されてもよく、 R^5 および R^6 はそれぞれ水素原子または炭素数 1 ~ 4 個の低級アルキル基を示す。Q は水素原子、水酸基またはメトキシ基を示す。) で表される化合物またはその塩。

2. 一般式 (I) において、R は n -ブチル基、シクロヘキシルメチル

基、カルボキシメチル基またはカルバモイルメチル基を示す請求項1に記載の化合物またはその塩。

3. 一般式(1)で表される化合物が、

3-(2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸;

3-(2-イソブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸;

3-(2-ペンチルオキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸;

3-(2-シクロペンチルオキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸;

3-(2-シクロヘキシルオキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸;

3-(2-シクロペンチルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸;

3-(2-シクロヘキシルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸;

3-[2-(2-ヒドロキシブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル]プロピオン酸;

3-[2-(2-オキソブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル]プロピオン酸;

3-(2-カルボキシメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸;

3-(2-カルバモイルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸;

3-(2-ブトキシ-3-ニトロ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸;

3-(3-アセチルアミノ-2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸;

3-(2-ブトキシ-3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル-

5-イル) プロピオン酸;

3-(3-アセチルアミノ-2-シクロヘキシルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) プロピオン酸;

3-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) プロピオン酸;

3-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-ヒドロキシアセチルアミノ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) プロピオン酸;

3-[2-シクロヘキシルメトキシ-3-(N, N-ジメチルカルバモイルアミノ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル] プロピオン酸;

3-[2-シクロヘキシルメトキシ-3-(N, N-ジメチルスルファモイルアミノ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル] プロピオン酸;

3-(3-カルバモイルアミノ-2-シクロヘキシルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) プロピオン酸;

3-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) プロピオン酸;

3-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) プロピオン酸;

3-(2-シクロヘキシルメトキシ-4'-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) プロピオン酸;

3-(2-シクロヘキシルメトキシ-4'-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) プロピオン酸;

3-(2-シクロヘキシルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) プロピオン酸アミド;

4-(2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸;

4-(2-イソブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸;

4-[2-(1-メチルプロポキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル] 酪酸;

4-(2-ペンチルオキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸;

4 - { 2 - (1 - メチルブトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル } 酪酸 ;

4 - { 2 - (2 - メチルブトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル } 酪酸 ;

4 - (2 - イソペンチルオキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 ;

4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 ;

4 - (2 - シクロヘキシルオキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 ;

4 - (2 - シクロペンチルメトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 ;

4 - (2 - シクロヘキシルメトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 ;

4 - { 2 - (4 - ヒドロキシブトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル }

酪酸 ;

4 - { 2 - (3 - ヒドロキシブトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル }

酪酸 ;

4 - { 2 - (2 - ヒドロキシブトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル }

酪酸 ;

4 - (2 - カルボキシメトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 ;

4 - { 2 - (2 - カルボキシエトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル }

酪酸 ;

4 - { 2 - (3 - カルボキシプロポキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル }

酪酸 ;

4 - (2 - カルバモイルメトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 ;

4 - { 2 - (N, N - ジメチルカルバモイルメトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル } 酪酸 ;

4 - { 2 - (N, N - ジエチルカルバモイルメトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル } 酪酸 ;

4 - (2 - ブトキシ - 3 - ニトロ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル) 酪酸 ;

4 - (2 - ブトキシ - 3 - ホルミルアミノ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル)

酪酸 ;

4 - (3 - アセチルアミノ - 2 - ブトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 5 - イル)

酪酸 ;

4-(2-ブトキシ-3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸 ;
4-(2-ブトキシ-3-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸 ;
4-(2-ブトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸アミド ;
4-(2-カルバモイルメトキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル) 酪酸アミド ;
4-[2-(3-カルバモイルプロポキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル] 酪酸アミド ;
4-[2-(4-クロロブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル] 酪酸 ;
4-[2-(3-クロロブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル] 酪酸 ;
4-[2-(4-プロモブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル] 酪酸
および、
4-[2-(4, 4, 4-トリフルオロブトキシ)-1, 1'-ビフェニル-5-イル] 酪酸 ;
からなる群より選ばれた化合物である請求の範囲 1 項に記載の化合物またはその塩。

4. 請求の範囲 1 項から 3 項に記載の少なくともいずれか 1 つの化合物またはその薬理学上許容される塩と、薬学上許容される担体とを含有することを特徴とする医薬組成物。

5. 医薬組成物が、IgE 産生抑制剤または IgE 抗体に関連するアレルギー性疾患の予防・治療剤のいずれかであることを特徴とする請求の範囲 4 項に記載の医薬組成物。

6. 医薬組成物が、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎のいずれかの治療・予防薬である請求の範囲第 4 項に記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04456

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07C59/64, C07C59/72, C07C205/56, C07C233/54, C07C235/16, C07C235/34, C07C271/16, C07C271/60, C07C307/10, C07C311/21,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07C59/64, C07C59/72, C07C205/56, C07C233/54, C07C235/16, C07C235/34, C07C271/16, C07C271/60, C07C307/10, C07C311/21,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 57-35543, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 26 February, 1982 (26. 02. 82) (Family: none)	1-6
A	JP, 6-503812, A (Rhone-Poulenc Lowler International (Holdings) Inc.), 28 April, 1994 (28. 04. 94) & WO, 92/04315, A1 & EP, 538416, A1	1-6
A	JP, 50-135050, A (Pierre Fabre S.A.), 25 October, 1975 (25. 10. 75) & DE, 2513157, A & GB, 1498903, A	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 November, 1998 (25. 11. 98)

Date of mailing of the international search report
8 December, 1998 (08. 12. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04456

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/165, A61K31/19

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

A61K31/165, A61K31/19

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/04456

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.* C07C59/64, C07C59/72, C07C205/56, C07C233/54, C07C235/16, C07C235/34,
C07C271/16, C07C271/60, C07C307/10, C07C311/21, A61K31/165, A61K31/19

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.* C07C59/64, C07C59/72, C07C205/56, C07C233/54, C07C235/16, C07C235/34,
C07C271/16, C07C271/60, C07C307/10, C07C311/21, A61K31/165, A61K31/19

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 57-35543, A (久光製薬株式会社) 26. 2月. 1982(26. 02. 82) (ファミリーなし)	1 ~ 6
A	JP, 6-503812, A (ローヌ-プーラン ローラー インターナショナル (ホルテ・インクス) インコーポレイテッド*) 28. 4月. 1994(28. 04. 94) &WO, 92/04315, A1 &EP, 538416, A1	1 ~ 6
A	JP, 50-135050, A (ビエール、ファール、ソシエテ、アノニム) 25. 10月. 1975(25. 10. 75) &DE, 2513157, A &GB, 1498903, A	1 ~ 6

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 11. 98

国際調査報告の発送日

08.12.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

印

4 H

9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443